

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-182459

(43)公開日 平成10年(1998)7月7日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I	
A 6 1 K 31/415	A E D	A 6 1 K 31/415	A E D
	A A M		A A M
	A B F		A B F
	A B L		A B L
	A B N		A B N
審査請求 未請求 請求項の数1 O L (全 92 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号 特願平8-347124

(22)出願日 平成8年(1996)12月26日

(71)出願人 000206956

大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目9番地

(72)発明者 西 孝夫

徳島県板野郡北島町太郎八須字外開2番地の28

(72)発明者 佐藤 誠司

徳島県徳島市福島1丁目6番50-304号

(72)発明者 木原 義人

徳島県鳴門市撫養町立岩字五枚189番地の5

(74)代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)

最終頁に続く

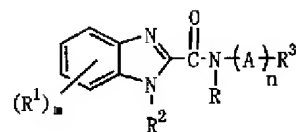
(54)【発明の名称】 c G M P分解酵素阻害剤

(57)【要約】

【課題】 本発明は、c G M P分解酵素阻害剤を提供することを課題とする。

【解決手段】 本発明のc G M P分解酵素阻害剤は、一般式

【化1】



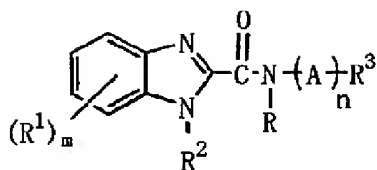
選ばれた化合物の少なくとも1種を含有するものである。

〔式中Rは水素原子等、R<sup>1</sup>は、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基等、mは1又は2、R<sup>2</sup>はフェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基等、Aは低級アルキレン基等、nは0又は1、R<sup>3</sup>は基-CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>(R<sup>9</sup>はフェニル低級アルキル基、R<sup>10</sup>は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基等)等を示す。〕で表されるベンゾイミダゾール誘導体及びその塩からなる群より

## 【特許請求の範囲】

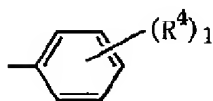
## 【請求項1】一般式

## 【化1】



〔式中Rは、水素原子又は低級アルキル基を示す。R¹は、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はカルボモイル基を示す。mは1又は2を示す。R²は、フェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基、チエニル低級アルキル基、ベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基又はシクロアルケニル低級アルキル基を示す。Aは、低級アルキレン基又は基-B-O-（Bは低級アルキレン基を示す。）を示す。nは0又は1を示す。R³は、基

## 【化2】



（1は1～3の整数を示す。R⁴は同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル低級アルコキシ基、ピラゾリル低級アルコキシ基、1, 2, 3, 4-テトラゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラゾリル低級アルコキシ基、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基、ピロール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基、基-O-A₁-(CO)p-NR⁵R⁶（式中A₁は、低級アルキレン基を示す。pは0又は1を示す。R⁵及びR⁶は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。またR⁵及びR⁶は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して5～6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基、オキソ基及びフェ

ニル低級アルキル基なる群より選ばれる基が1～3個置換していてもよい。）、基-NR⁷R⁸（R⁷及びR⁸は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、イミダゾリル低級アルカノイル基又はハロゲン原子置換低級アルカノイル基を示す。またR⁷及びR⁸は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して5～6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上にはオキソ基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれる基が1～3個置換していてもよい。）を示す。）又は基-CHR⁹R¹⁰（R⁹はフェニル低級アルキル基を示す。R¹⁰は、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基を示す。）を示す。〕で表されるベンゾイミダゾール誘導体及びその塩からなる群より選ばれた化合物の少なくとも1種を含有することを特徴とするcGMP分解酵素阻害剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、cGMP分解酵素阻害剤に関する。

## 【0002】

【発明が解決しようとする課題】血管平滑筋細胞の増殖は、血管の内膜肥厚を引き起こし、長期的には心筋梗塞や脳梗塞等の動脈硬化性疾患の原因となり、また、短期的には経皮的冠動脈形成術（PTCA）、ステント、アテレクトミー処置後の再閉塞を引き起こす。このような現状に対して従来の薬剤は、高脂血症や高血圧等内膜肥厚の促進因子に対する治療を目的とした間接的な治療薬であることから、その効果には限界があり、本質的な薬剤の開発が望まれている。

【0003】本発明者らはこのような薬物治療の現状を踏まえ、従来の薬剤とは異なった本質的な動脈硬化性疾患治療薬として、血管平滑筋細胞に直接作用し、その増殖を抑制する薬剤の研究を行った。

【0004】平滑筋の増殖にはcGMPが関与していることが知られている。冠血管拡張薬であるニトロ製剤はグアニレートサイクラーゼを活性化し、cGMPの産生を亢進させ、細胞増殖を抑制することが知られているが、その作用時間はきわめて短く、また繰り返し投与することにより耐性を生じるため、長期の投与を必要とする動脈硬化性疾患には殆ど用いられていない。一方、cGMPを分解する酵素（cGMP PDE）を阻害することによりcGMP濃度を上昇させる薬剤は近年いくつか報告されているが、これらの薬剤の殆どが細胞増殖抑制作用に関する示唆はなされておらず、ごく最近学会（IBC's International Conference on RESTENOSIS, 1994, USA）で報告されたグアニン誘導体が唯一cGMP PDE阻害作用と細胞増殖抑制作用の

両方を有することが知られているのみである。

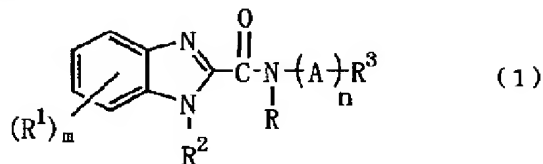
【0005】このような状況の中で、本発明者らはc GMP PDE阻害作用を有するベンゾイミダゾール誘導体の中に細胞増殖抑制作用を有する化合物が存在することを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明のc GMP PDE阻害剤は、一般式

【0007】

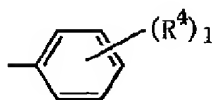
【化3】



【0008】〔式中Rは、水素原子又は低級アルキル基を示す。R<sup>1</sup>は、同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、ハロゲン原子又はカルバモイル基を示す。mは1又は2を示す。R<sup>2</sup>は、フェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基、チエニル低級アルキル基、ベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基置換低級アルキル基、シクロアルキル低級アルキル基又はシクロアルケニル低級アルキル基を示す。Aは、低級アルキレン基又は基-B-O- (Bは低級アルキレン基を示す。)を示す。nは0又は1を示す。R<sup>3</sup>は、基

【0009】

【化4】



【0010】(1は1～3の整数を示す。R<sup>4</sup>は同一又は異なって、水素原子、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、ハロゲン原子置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルコキシ基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル低級アルコキシ基、ピラゾリル低級アルコキシ基、1, 2, 3, 4-テトラゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラゾリル低級アルコキシ基、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基、ピロール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基、基-O-A<sub>1</sub>-(CO)p-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (式中A

<sub>1</sub>は、低級アルキレン基を示す。pは0又は1を示す。

R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。またR<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して5～6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上には低級アルキル基、オキソ基及びフェニル低級アルキル基なる群より選ばれる基が1～3個置換していてもよい。)、基-NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup> (R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、イミダゾリル低級アルカノイル基又はハロゲン原子置換低級アルカノイル基を示す。またR<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、これらが結合する窒素原子と共に窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して5～6員の飽和複素環を形成してもよい。該複素環上にはオキソ基及び低級アルカノイル基なる群より選ばれる基が1～3個置換していてもよい。)を示す。)又は基-CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (R<sup>9</sup>はフェニル低級アルキル基を示す。R<sup>10</sup>は、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又は置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基を示す。)を示す。〕で表されるベンゾイミダゾール誘導体及びその塩からなる群より選ばれた化合物の少なくとも1種を有効成分として含有するものである。

【0011】本発明の有効成分化合物は、c AMP PDEに対する阻害作用は弱く、c GMP PDEに対して選択的に強い阻害作用を有している。

【0012】また本発明化合物は、細胞増殖抑制作用を有している。特に間葉系の細胞に対して強い増殖抑制作用を示す。平滑筋細胞に対する増殖抑制作用はラットA10細胞に対する増殖抑制作用(in vitro)を測定し、その作用を確認した。ラットA10細胞はラット胎仔胸部大動脈平滑筋由来の株化細胞であり、その性質についてはExptl.Cell Res., 98巻, (1976)349-365頁(B.W.Kimes and B.L.Brandt)に述べられている。

【0013】平滑筋の増殖が動脈硬化の主要な原因であることはNature, Vol. 362巻, (1993), 801-809頁(Russell Ross)に述べられており、また糖尿病時に平滑筋が異常に増殖する傾向にあることがEu. J. Clin. Invest., 23巻, (1993)84-90頁(M.Kawano et al.)に述べられている。c GMP PDEの抑制が血小板の凝集を抑制し、更にアレルギー、喘息、乾癬、血栓の予防又は治療に有効であることがTrends Pharmacol.Sci., 12巻, (1991)19-27頁(C.D.Nicholson et al.)に述べられており、c GMPの増量が血圧を低下させることはCirc.Res., 74巻, (1994)416-421頁(A.Koller et al.)、動脈硬化の分子医学(北徹編(1994)羊土社)27-28頁及び147-164頁に述べられている。

【0014】以上のような本発明の有効成分化合物の薬理作用より、本発明の有効成分化合物はcGMPが関与する疾患、平滑筋細胞の増殖が関与する疾患の治療、予防に適用され得る。このような疾患の例としてPTCA後、血管形成術後及びバイパス手術後の再狭窄、動脈硬化性疾患（例えば狭心症、心筋梗塞、脳梗塞、脳血管性痴呆、TIA、末梢循環不全、糖尿病合併症、粥状動脈硬化症、細動脈硬化、動脈の線維性肥厚等）、及び動脈硬化性疾患以外の細胞増殖性疾患（例えば腎疾患、喘息、気管支炎、緑内障等）、乾癬、アレルギー性疾患、高血圧症、高血圧による臓器障害、心不全、心肥大等を挙げることができる。

【0015】本発明の有効成分化合物は医薬品として適切な製剤を施すことにより経口投与及び非経口投与が可能である。

【0016】本発明の有効成分化合物はラット頸動脈擦過モデルを用いた実験[Am. J. Pathol., 141巻, (1992) 685-690頁(U. Zeymer et al.)等に記載されている]で有効であったことから in vitroにおいてのみでなく、in vivoにおいても有効である。

【0017】本発明の有効成分化合物は経口投与した場合であっても薬効発現に必要な十分な血中濃度を得ることができ、また血中濃度及び作用の持続時間が非常に長いいため、一日当たりの投与回数を少なく設定することができる。

【0018】本発明の有効成分化合物は、cGMP PDE阻害作用を現す用量や細胞増殖抑制作用を現す用量での急激な血圧降下作用や、心収縮力増強作用、心拍数増加作用等に対する作用が非常に弱いという特徴を有している。

【0019】本発明の有効成分化合物は、短期又は長期連続使用した場合でも強い毒性を示さない。

【0020】上記一般式(1)に示される各基はより具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0021】低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0022】低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0023】ハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、臭素原子及び沃素原子が挙げられる。

【0024】フェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、例えば、ベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェ

ニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル、4-シアノベンジル、4-メトキシベンジル、2-(3-シアノフェニル)エチル、1-(2-シアノフェニル)エチル、3-(4-シアノフェニル)プロピル、4-(3-シアノフェニル)ブチル、5-(2-シアノフェニル)ペンチル、6-(4-シアノフェニル)ヘキシル、2-(3-エトキシフェニル)エチル、1-(2-プロポキシフェニル)エチル、3-(4-ブトキシフェニル)プロピル、4-(3-ペンチルオキシフェニル)ブチル、5-(2-ヘキシルオキシフェニル)ペンチル、6-(4-メトキシフェニル)ヘキシル、2, 3-ジメトキシベンジル、2, 4, 6-トリメトキシベンジル、2, 4-ジシアノベンジル、2, 3, 4-トリシアノベンジル、2-シアノ-4-メトキシベンジル基等のフェニル環上に置換基としてシアノ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基なる群より選ばれる基を1～3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は、分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を挙げることができる。

【0025】チエニル低級アルキル基としては、例えば、(2-チエニル)メチル、2-(3-チエニル)エチル、1-(2-チエニル)エチル、3-(3-チエニル)プロピル、4-(2-チエニル)ブチル、5-(3-チエニル)ペンチル、6-(2-チエニル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(3-チエニル)エチル、2-メチル-3-(2-チエニル)プロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるチエニルアルキル基を挙げることができる。

【0026】ベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基としては、例えば、(5-ベンゾフリル)メチル、2-(4-ベンゾフリル)エチル、1-(6-ベンゾフリル)エチル、3-(7-ベンゾフリル)プロピル、4-(2-ベンゾフリル)ブチル、5-(3-ベンゾフリル)ペンチル、6-(5-ベンゾフリル)ヘキシル、1, 1-ジメチル-2-(6-ベンゾフリル)エチル、2-メチル-3-(5-ベンゾフリル)プロピル、(2-メチル-5-ベンゾフリル)メチル、(3-エチル-6-ベンゾフリル)メチル、2-(4-プロピル-5-ベンゾフリル)エチル、1-(5-ブチル-6-ベンゾフリル)エチル、3-(6-ペンチル-5-ベンゾフリル)プロピル、(2, 4-ジメチル-5-ベンゾフリル)メチル、(2, 5, 6-トリメチル-4-ベンゾフリル)メチル基等のベンゾフラン環上に置換基として炭素数1～6の直鎖又は、分枝鎖状アルキル基を1～3個有することがあり、アルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるベンゾフリルアルキル基を挙げることができる。

【0027】低級アルケニル基としては、例えば、ビニル、アリル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチルアリル、2-ペンテニル、2-ヘキセニル、1-プロペニル基等の炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルケニル基を例示できる。

【0028】低級アルコキシ基置換低級アルキル基としては、例えば、メトキシメチル、2-エトキシエチル、1-エトキシエチル、3-メトキシプロピル、エトキシメチル、3-エトキシプロピル、4-エトキシブチル、5-イソプロポキシペンチル、6-プロポキシヘキシル、1, 1-ジメチル-2-ブトキシエチル、2-メチル-3-tert-ブトキシプロピル、2-ペンチルオキシエチル、ヘキシルオキシメチル基等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基である炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を挙げることができる。

【0029】シクロアルキル低級アルキル基としては、例えば、シクロプロピルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロプロピルエチル、1-シクロブチルエチル、3-シクロプロピルプロピル、2-シクロペンチルプロピル、4-シクロヘキシルブチル、2, 2-ジメチル-3-シクロヘプチルプロピル、5-シクロオクチルペンチル、6-シクロヘキシルヘキシル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数3～8のシクロアルキルアルキル基を例示できる。

【0030】シクロアルケニル低級アルキル基としては、例えば、シクロプロペニルメチル、シクロヘキセニルメチル、2-シクロプロペニルエチル、1-シクロブテニルエチル、3-シクロヘキセニルプロピル、2-シクロペンテニルプロピル、4-シクロヘキセニルブチル、2, 2-ジメチル-3-シクロヘプテニルプロピル、5-シクロオクテニルペンチル、6-シクロヘキセニルヘキシル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基である炭素数3～8のシクロアルケニルアルキル基を例示できる。

【0031】低級アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、2-メチルトリメチレン、2, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルトリメチレン、メチルメチレン、エチルメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキレン基を例示できる。

【0032】ハロゲン原子置換低級アルコキシ基としては、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロメトキシ、ブromoメトキシ、フルオロメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、ジブromoメトキシ、2-クロロエトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、3-ブromoプロポキシ、3-クロロプロポキシ、2, 3-ジクロロプロポキシ、4, 4, 4-トリクロロブトキシ、4

-フルオロブトキシ、5-クロロペンチルオキシ、3-クロロ-2-メチルプロポキシ、6-ブromoヘキシルオキシ、5, 6-ジクロロヘキシルオキシ等の置換基としてハロゲン原子を1～3個有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0033】カルボキシ基置換低級アルコキシ基としては、例えば、カルボキシメトキシ、2-カルボキシエトキシ、1-カルボキシエトキシ、3-カルボキシプロポキシ、4-カルボキシブトキシ、5-カルボキシペンチルオキシ、6-カルボキシヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-カルボキシエトキシ、2-メチル-3-カルボキシプロポキシ等のアルコキシ部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるカルボキシアルコキシ基を挙げることができる。

【0034】低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシカルボニルメトキシ、3-メトキシカルボニルプロポキシ、エトキシカルボニルメトキシ、3-エトキシカルボニルプロポキシ、4-エトキシカルボニルブトキシ、5-イソプロポキシカルボニルペンチルオキシ、6-プロポキシカルボニルヘキシルオキシ、1, 1-ジメチル-2-ブトキシカルボニルエトキシ、2-メチル-3-tert-ブトキシカルボニルプロポキシ、2-ペンチルオキシカルボニルエトキシ、ヘキシルオキシカルボニルメトキシ等の2つのアルコキシ部分が共に炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシであるアルコキシカルボニルアルコキシ基を挙げることができる。

【0035】水酸基置換低級アルコキシ基としては、例えば、ヒドロキシメトキシ、2-ヒドロキシエトキシ、1-ヒドロキシエトキシ、3-ヒドロキシプロポキシ、2, 3-ジヒドロプロポキシ、4-ヒドロキシブトキシ、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエトキシ、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチルオキシ、5-ヒドロキシペンチルオキシ、6-ヒドロキシヘキシルオキシ、1-ヒドロキシイソプロポキシ、2-メチル-3-ヒドロキシプロポキシ等の水酸基を1～3個有することのある炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0036】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノスルホニル基としては、例えば、アミノスルホニル、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ブチルアミノスルホニル、tert-ブチルアミノスルホニル、ペンチルアミノスルホニル、ヘキシルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニル、ジプロピルアミノスルホニル、ジブチルアミノスルホニル、ジペンチルアミノスルホニル、ジヘキシルアミノスルホニル、N-メチル-N-エチルアミノスルホニル、N-エチル-N-プロピルアミノスルホニル、N-メチル-N-ブチルアミノスル

ホニル、N-メチル-N-ヘキシルアミノスルホニル基等の置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~2個有することのあるアミノスルホニル基を例示できる。

【0037】イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル低級アルコキシ基としては、例えば、(1-イミダゾリル)メトキシ、3-(1-イミダゾリル)プロポキシ、2-(4-イミダゾリル)エトキシ、1-(3-イミダゾリル)エトキシ、4-(1-イミダゾリル)ブトキシ、2,2-ジメチル-3-(2-イミダゾリル)プロポキシ、5-(4-イミダゾリル)ペンチルオキシ、6-(1-イミダゾリル)ヘキシルオキシ、3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロポキシ、(4-メチル-1-イミダゾリル)メトキシ、3-(5-プロピル-1-イミダゾリル)プロポキシ、2-(1-ブチル-4-イミダゾリル)エトキシ、1-(2-ペンチル-3-イミダゾリル)エトキシ、4-(2-ヘキシル-1-イミダゾリル)ブトキシ、2,2-ジメチル-3-(1,3-ジメチル-2-イミダゾリル)プロポキシ、5-(1,3,4-トリメチル-4-イミダゾリル)ペンチルオキシ、6-(2-メチル-1-イミダゾリル)ヘキシルオキシ、3-(2,4-ジエチル-1-イミダゾリル)プロポキシ等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、イミダゾール環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるイミダゾリルアルコキシ基を例示できる。

【0038】ピラゾリル低級アルコキシ基としては、例えば、(1-ピラゾリル)メトキシ、2-(3-ピラゾリル)エトキシ、1-(4-ピラゾリル)エトキシ、3-(1-ピラゾリル)プロポキシ、4-(5-ピラゾリル)ブトキシ、2,2-ジメチル-3-(1-ピラゾリル)プロポキシ、5-(3-ピラゾリル)ペンチルオキシ、6-(4-ピラゾリル)ヘキシルオキシ、2-メチル-3-(1-ピラゾリル)プロポキシ等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であるピラゾリルアルコキシ基を挙げることができる。

【0039】1,2,3,4-テトラゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1,2,3,4-テトラゾリル低級アルコキシ基としては、例えば、(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メトキシ、2-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)エトキシ、1-(1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)エトキシ、3-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロポキシ、4-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ブトキシ、2,2-ジメチル-3-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロポキシ、5-(1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ペンチルオキシ、6-(1,2,3,4-テトラ

ゾール-5-イル)ヘキシルオキシ、(1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)メトキシ、2-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)エトキシ、1-(5-エチル-1,2,3,4-テトラゾール-1-イル)エトキシ、3-(1-イソプロピル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロポキシ、4-(1-ブチル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ブトキシ、2,2-ジメチル-3-(1-ペンチル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)プロポキシ、5-(1-ヘキシル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ペンチルオキシ、6-(1-メチル-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル)ヘキシルオキシ等のアルコキシ部分が炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基であり、1,2,3,4-テトラゾール環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を有することのある1,2,3,4-テトラゾリルアルコキシ基を例示できる。

【0040】イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル基としては、例えば、イミダゾリル、2-メチルイミダゾリル、4-メチルイミダゾリル、2-エチルイミダゾリル、5-プロピルイミダゾリル、1-ブチルイミダゾリル、2-ペンチルイミダゾリル、2-ヘキシルイミダゾリル、1,3-ジメチルイミダゾリル、2,4-ジエチルイミダゾリル、1,3,4-トリメチルイミダゾリル等のイミダゾール環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるイミダゾリル基を例示できる。

【0041】ピロール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるピロリル基としては、例えば、ピロリル、2-メチルピロリル、3-エチルピロリル、2-プロピルピロリル、3-ブチルピロリル、2-ペンチルピロリル、3-ヘキシルピロリル、2,3-ジメチルピロリル、2,5-ジメチルピロリル、2,3,5-トリメチルピロリル等のピロール環上に置換基として炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1~3個有することのあるピロリル基を例示できる。

【0042】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基としては、例えば、アミノメチル、2-アミノエチル、1-アミノエチル、3-アミノプロピル、4-アミノブチル、5-アミノペンチル、6-アミノヘキシル、1,1-ジメチル-2-アミノエチル、2-メチル-3-アミノプロピル、メチルアミノメチル、1-エチルアミノエチル、2-プロピルアミノエチル、3-イソプロピルアミノプロピル、4-ブチルアミノブチル、5-ペンチルアミノペンチル、6-ヘキシルアミノヘキシル、ジメチルアミノメチル、(N-エチル-N-プロピルアミノ)メチル、2-(N-メチル-N-ヘキシルアミノ)エチル基等の置換基として

炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノ基を有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0043】水酸基置換低級アルキル基としては、例えば、ヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2, 3-ジヒドロキシプロピル、4-ヒドロキシブチル、1, 1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル、5, 5, 4-トリヒドロキシペンチル、5-ヒドロキシペンチル、6-ヒドロキシヘキシル、1-ヒドロキシイソプロピル、2-メチル-3-ヒドロキシプロピル基等の水酸基を1～3個有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を例示できる。

【0044】 $R^5$ 及び $R^6$ が結合する窒素原子と共に、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して形成する5～6員環の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ基等を例示できる。

【0045】フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、1-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、1, 1-ジメチル-2-フェニルエチル、2-メチル-3-フェニルプロピル基等のアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基を挙げることができる。

【0046】オキソ基、低級アルキル基及びフェニル低級アルキル基なる群から選ばれた基が1～3個置換した上記複素環基としては、例えば、4-メチルピペラジニル、3, 4-ジメチルピペラジニル、3-エチルピロリジニル、2-プロピルピロリジニル、3, 4, 5-トリメチルピペリジニル、4-ブチルピペリジニル、3-ペンチルモルホリノ、4-ヘキシルピペラジニル、2-メチルチオモルホリノ、4-メチルオキサゾリジニル、4-(6-フェニルヘキシル)ピペラジニル、2-(3-フェニルプロピル)モルホリノ、3-(4-フェニルブチル)チオモルホリノ、3-(5-フェニルペンチル)ピロリジニル、4-ベンジルピペリジニル、3-メチル-4-ベンジルピペラジニル、2-ベンジルピロリジニル、3-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、1-オキソチオモルホリノ、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基等のオキソ基、炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基及びアルキル部分が炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基であるフェニルアルキル基なる群から選ばれた基が1～3個置換した上記複素環基を例示できる。

【0047】ピロリジニル低級アルカノイル基としては、例えば、(1-ピロリジニル)アセチル、3-(2-ピロリジニル)プロピオニル、2-(3-ピロリジニル)プロピオニル、4-(1-ピロリジニル)ブチリル、2, 2-ジメチル-3-(2-ピロリジニル)プロピオニル、5-(3-ピロリジニル)ペンタノイル、6-(1-ピロリジニル)ヘキサノイル基等のアルカノイル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基であるピロリジニルアルカノイル基を例示できる。

【0048】イミダゾリル低級アルカノイル基としては、例えば、(1-イミダゾリル)アセチル、3-(1-イミダゾリル)プロピオニル、2-(4-イミダゾリル)プロピオニル、4-(1-イミダゾリル)ブチリル、2, 2-ジメチル-3-(2-イミダゾリル)プロピオニル、5-(5-イミダゾリル)ペンタノイル、6-(1-イミダゾリル)ヘキサノイル基等のアルカノイル部分が炭素数2～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基であるイミダゾリルアルカノイル基を例示できる。

【0049】ハロゲン原子置換低級アルカノイル基としては、例えば、2, 2, 2-トリフルオロアセチル、2, 2, 2-トリクロロアセチル、2-クロロアセチル、2-ブromoアセチル、2-フルオロアセチル、2-ヨードアセチル、2, 2-ジフルオロアセチル、2, 2-ジブromoアセチル、3-クロロプロピオニル、3, 3, 3-トリフルオロプロピオニル、3, 3, 3-トリクロロプロピオニル、3-クロロプロピオニル、2, 3-ジクロロプロピオニル、4, 4, 4-トリクロロブチリル、4-ブromoブチリル、4-フルオロブチリル、5-クロロペンタノイル、3-クロロ-2-メチルプロピオニル、6-ブromoヘキサノイル、5, 6-ジブromoヘキサノイル基等の置換基としてハロゲン原子を1～3個有する炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状のアルカノイル基を挙げることができる。

【0050】 $R^7$ 及び $R^8$ が結合する窒素原子と共に、窒素原子、酸素原子もしくは硫黄原子を介し又は介することなく互いに結合して形成する5～6員環の飽和複素環基としては、例えばピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ基等を例示できる。

【0051】オキソ基及び低級アルカノイル基なる群から選ばれた基が1～3個置換した上記複素環基としては、例えば、4-アセチルピペラジニル、2-プロパノイルモルホリノ、3-ブチルチオモルホリノ、3-ペンタノイルピロリジニル、4-ヘキサノイルピペリジニル、3-メチル-4-アセチルピペラジニル、2, 3-ジアセチルピペラジニル、3, 4, 5-トリアセチルピペリジニル、3-オキソピペリジニル、4-アセチル-3-オキソピペラジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキソオキサゾリジニル、1-オキソチオモルホリノ、1, 1-ジオキソチオモルホリノ基等のオキソ基及び炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基なる群から選ばれた基が1～3個置換した上記複素環基を例示できる。



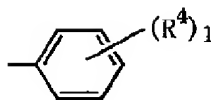
【0052】置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノカルボニル基としては、例えばアミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、エチルアミノカルボニル、プロピルアミノカルボニル、イソプロピルアミノカルボニル、ブチルアミノカルボニル、tert-ブチルアミノカルボニル、ペンチルアミノカルボニル、ヘキシルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル、ジプロピルアミノカルボニル、ジブチルアミノカルボニル、ジペンチルアミノカルボニル、ジヘキシルアミノカルボニル、N-メチル-N-エチルアミノカルボニル、N-エチル-N-プロピルアミノカルボニル、N-メチル-N-ブチルアミノカルボニル、N-メチル-N-ヘキシルアミノカルボニル基等の置換基として炭素数1～6の直鎖又は分枝鎖状アルキル基を1～2個有することのあるアミノカルボニル基を挙げることができる。

【0053】本発明のCGMP PDE阻害剤に含有される有効成分化合物には、下記に示す種々の化合物が含まれる。

【0054】(1)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がフェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基

【0055】

【化5】

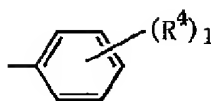


【0056】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0057】(2)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がフェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基

【0058】

【化6】



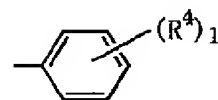
【0059】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0060】(3)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がフェニル環上に置換

基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O- ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基

【0061】

【化7】



【0062】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0063】(4)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がフェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

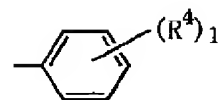
【0064】(5)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がフェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0065】(6)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がフェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O- ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0066】(7)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がチエニル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基

【0067】

【化8】



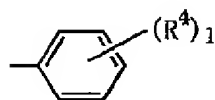
【0068】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。



【0069】(8)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がチエニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基

【0070】

【化9】

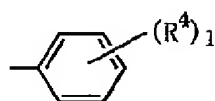


【0071】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0072】(9)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がチエニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O- ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基

【0073】

【化10】



【0074】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0075】(10)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がチエニル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0076】(11)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がチエニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

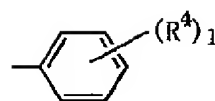
【0077】(12)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がチエニル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O- ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0078】(13)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R$

$^3$ が基

【0079】

【化11】

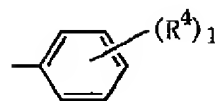


【0080】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0081】(14)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基

【0082】

【化12】

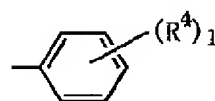


【0083】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0084】(15)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O- ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基

【0085】

【化13】



【0086】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0087】(16)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0088】(17)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$

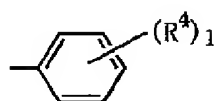
が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基- $\text{CHR}^9\text{R}^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0089】(18)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基- $\text{B}-\text{O}-$  ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基- $\text{CHR}^9\text{R}^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0090】(19)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルケニル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基

【0091】

【化14】

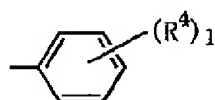


【0092】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0093】(20)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルケニル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基

【0094】

【化15】



【0095】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0096】(21)  $R^1$ 、 $m$ 、 $R^2$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルケニル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基- $\text{B}-\text{O}-$  ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基

【0097】

【化16】



【0098】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾ

イミダゾール誘導体又はその塩。

【0099】(22)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルケニル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基- $\text{CHR}^9\text{R}^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

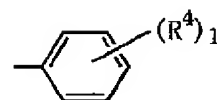
【0100】(23)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルケニル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基- $\text{CHR}^9\text{R}^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0101】(24)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が一般式(1)における定義に同じ。)を示し、 $R^2$ が低級アルケニル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基- $\text{B}-\text{O}-$  ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)  $R^3$ が基- $\text{CHR}^9\text{R}^{10}$  ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0102】(25)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルコキシ基置換低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基

【0103】

【化17】

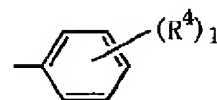


【0104】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0105】(26)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルコキシ基置換低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基

【0106】

【化18】



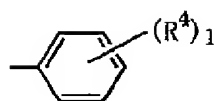
【0107】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0108】(27)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルコキシ基置換低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基- $\text{B}-\text{O}-$  ( $B$ は前記一般式(1)における定義に同

じ)を示し、 $R^3$ が基

【0109】

【化19】



【0110】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0111】(28)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルコキシ基置換低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

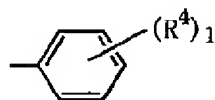
【0112】(29)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルコキシ基置換低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0113】(30)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ が低級アルコキシ基置換低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O-( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0114】(31)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基

【0115】

【化20】

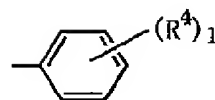


【0116】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0117】(32)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基

【0118】

【化21】

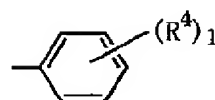


【0119】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0120】(33)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O-( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基

【0121】

【化22】



【0122】( $R^4$ 及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0123】(34)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基-C- $HR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

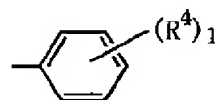
【0124】(35)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が低級アルキレン基を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0125】(36)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が1を示し、 $A$ が基-B-O-( $B$ は前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、 $R^3$ が基- $CHR^9R^{10}$ ( $R^9$ 及び $R^{10}$ は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0126】(37)  $R^1$ 、 $m$ 及び $R$ が前記一般式(1)における定義に同じであり、 $R^2$ がシクロアルキル低級アルキル基を示し、 $n$ が0を示し、 $R^3$ が基

【0127】

【化23】

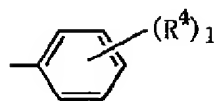


【0128】(R<sup>4</sup>及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0129】(38) R<sup>1</sup>、m、及びRが前記一般式(1)における定義に同じであり、R<sup>2</sup>がシクロアルケニル低級アルキル基を示し、nが1を示し、Aが低級アルキレン基を示し、R<sup>3</sup>が基

【0130】

【化24】

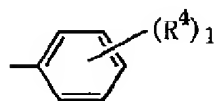


【0131】(R<sup>4</sup>及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0132】(39) R<sup>1</sup>、m及びRが前記一般式(1)における定義に同じであり、R<sup>2</sup>がシクロアルケニル低級アルキル基を示し、nが1を示し、Aが基-B-O- (Bは前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、R<sup>3</sup>が基

【0133】

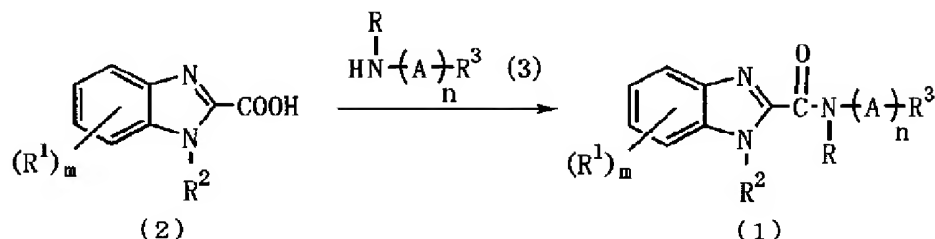
【化25】



【0134】(R<sup>4</sup>及び1は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0135】(40) R<sup>1</sup>、m及びRが前記一般式(1)における定義に同じであり、R<sup>2</sup>がシクロアルケニル低級アルキル基を示し、nが0を示し、R<sup>3</sup>が基-CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は前記一般式(1)における

反応式-1



【0143】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、A及びnは前記に同じ。〕反応式-1で示される方法は、一般式(2)のベンゾイミダゾール化合物(カルボン酸)と一般式(3)のアミンとを、通常のアミド結合生成反応にて反応させる方法である。酸アミド結合生成反応には公知のアミド結合生成反応の条件を容易に適用できる。例えば(イ)混合酸無水物法、即ちカルボン酸(2)にア

定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0136】(41) R<sup>1</sup>、m及びRが前記一般式(1)における定義に同じであり、R<sup>2</sup>がシクロアルケニル低級アルキル基を示し、nが1を示し、Aが低級アルキレン基を示し、R<sup>3</sup>が基-CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0137】(42) R<sup>1</sup>、m及びRが前記一般式(1)における定義に同じであり、R<sup>2</sup>がシクロアルケニル低級アルキル基を示し、nが1を示し、nが1を示し、Aが基-B-O- (Bは前記一般式(1)における定義に同じ)を示し、R<sup>3</sup>が基-CHR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> (R<sup>9</sup>及びR<sup>10</sup>は前記一般式(1)における定義に同じ)である前記一般式(1)で表されるベンゾイミダゾール誘導体又はその塩。

【0138】(43) 1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-[3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロポキシ]フェニルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール又はその塩。

【0139】(44) 1-(1-シクロヘキセニル)メチル-5, 6-ジクロロ-2-[3-[3-(1-イミダゾリル)プロポキシ]ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール又はその塩。

【0140】(45) 1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-チオモルホリノカルボニルプロポキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール又はその塩。

【0141】本発明の有効成分化合物(以下単に「本発明化合物」という)は、下記に示す種々の方法により製造することができる。

【0142】

【化26】

ルキルハロ炭酸エステルを反応させて混合酸無水物とし、これにアミン(3)を反応させる方法、(ロ)活性エステル法、即ちカルボン酸(2)をp-ニトロフェニルエステル、N-ヒドロキシコハク酸イミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル等の活性エステルとし、これにアミン(3)を反応させる方法、(ハ)カルボジイミド法、即ちカルボン酸(2)にアミ

ン(3)をジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダザール等の活性化剤の存在下に縮合反応させる方法、(ニ)その他の方法、例えばカルボン酸(2)を無水酢酸等の脱水剤によりカルボン酸無水物とし、これにアミン(3)を反応させる方法、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルにアミン(3)を高温下に反応させる方法、カルボン酸(2)の酸ハロゲン化物、即ちカルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法等を挙げることができる。

【0144】上記混合酸無水物法(イ)において用いられる混合酸無水物は、通常のショッテンーバウマン反応と同様の反応により得られ、これを通常単離することなくアミン(3)と反応させることにより一般式(1)の本発明化合物が製造される。上記ショッテンーバウマン反応は塩基性化合物の存在下に行われる。用いられる塩基性化合物としては、ショッテンーバウマン反応に慣用の化合物例えばトリエチルアミン、トリメチルアミン、ピリジン、ジメチルアニリン、1-メチル-2-ピロリジノン(NMP)、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ〔4.3.0〕ノネン-5(DBN)、1,8-ジアザビシクロ〔5.4.0〕ウンデセン-7(DBU)、1,4-ジアザビシクロ〔2.2.2〕オクタン(DABCO)等の有機塩基、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基等が挙げられる。該反応は、通常-20~100℃程度、好ましくは0~50℃程度において行われ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~2時間程度である。得られた混合酸無水物とアミン(3)との反応は通常-20~150℃程度、好ましくは10~50℃程度において行われ、反応時間は5分~10時間程度、好ましくは5分~5時間程度である。混合酸無水物法は一般に溶媒中で行われる。用いられる溶媒としては混合酸無水物法に慣用の溶媒がいずれも使用可能であり、具体的にはクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、p-クロロベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等のエーテル類、酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の非プロトン性極性溶媒等又は之等の混合溶媒等が挙げられる。混合酸無水物法において使用されるアルキルハロ炭酸エステルとしては例えばクロロ蟻酸メチル、ブromo蟻酸メチル、クロロ蟻酸エチル、ブromo蟻酸エチル、クロロ蟻酸イソブチル等が挙げられる。該法におけるカルボン酸(2)、アルキルハロ炭酸エステル及びアミン(3)の使用割合は、通常等モルずつとするのがよいが、アミン(3)に対してアルキルハロ炭酸エステル及びカルボン酸(2)はそれぞれ1~1.5倍モル量程度

の範囲内で使用することができる。

【0145】また前記その他の方法(ニ)の内、カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法を採用する場合、該反応は塩基性化合物の存在下に、適当な溶媒中で行われる。用いられる塩基性化合物としては、公知のものを広く使用でき、例えば上記ショッテンーバウマン反応に用いられる塩基性化合物の他に、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム等を例示できる。また用いられる溶媒としては、例えば上記混合酸無水物法に用いられる溶媒の他に、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、3-メトキシ-1-ブタノール、エチルセロソルブ、メチルセロソルブ等のアルコール類、ピリジン、アセトン、水等を例示できる。アミン(3)とカルボン酸ハライドとの使用割合としては、特に限定がなく広い範囲内で適宜選択でき、通常前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常-20~180℃程度、好ましくは0~150℃程度にて行われ、一般に5分~30時間程度で反応は完結する。

【0146】更に上記反応式-1に示すアミド結合生成反応は、カルボン酸(2)とアミン(3)とを、フェニルホスフィン-2,2'-ジチオジピリジン、ジフェニルホスフィニルクロリド、フェニル-N-フェニルホスホリドクロリド、ジエチルクロロホスフェート、シアノリン酸ジエチル、ジフェニルリン酸アジド、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド等のリン化合物の縮合剤の存在下に反応させる方法によっても実施できる。

【0147】該反応は、上記カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法で用いられる溶媒及び塩基性化合物の存在下に、通常-20~150℃程度、好ましくは0~100℃程度付近にて行われ、一般に5分~30時間程度にて反応は終了する。縮合剤及びカルボン酸(2)の使用量はアミン(3)に対して夫々少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~2倍モル量程度使用するのがよい。

【0148】また無溶媒下又は溶媒中、塩基性化合物の存在又は非存在下、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステル及びアミン(3)を反応させることによっても、上記反応式-1で示される反応が実施される。この反応は、通常室温~200℃、好ましくは室温~120℃付近にて、一般に30分~5時間程度にて終了する。アミン(3)の使用量は、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルに対して少なくとも0.5倍モル、好ましくは0.5~6倍モル量とするのがよい。この反応における溶媒としては、前記カルボン酸ハライドにアミン(3)を反応させる方法において使用される溶媒をいずれも使用することができる。また塩基性化合物としては、前記カルボン酸ハライドにアミン(3)を反

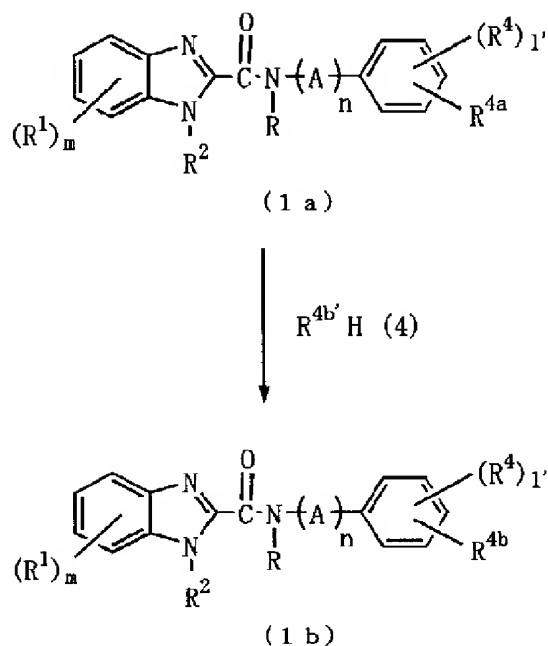
応させる方法において使用される塩基性化合物をいずれも使用することができ、更にナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート類を使用することもできる。

【0149】また適当な溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、トリメチルアルミニウム等のアルミニウム化合物等の縮合剤とアミン(3)とを反応させた後、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルとを反応させることによって、上記反応式-1で示される反応が実施される。ここで使用される溶媒としては、例えばジオキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、シクロヘキサン、ヘプタン、ヘキサン等の脂肪族炭化水素類等やこれらの混合溶媒等を例示できる。アミン(3)の使用量は、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルに対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～5倍モル量とするのがよい。また縮合剤の使用量は、カルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルに対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～2倍モル量とするのがよい。縮合剤とアミン(3)との反応においては、該反応は通常-80～100℃付近で反応は進行し、一般に30分～20時間程度で反応は完結する。引続き行われるカルボン酸(2)と低級アルコールとのエステルとの反応においては、該反応は通常室温～200℃、好ましくは室温～150℃付近にて進行し、一般に1～15時間程度で反応は完結する。

【0150】

【化27】

反応式-2



【0151】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n及びR<sup>4</sup>は前記に同じ。Xはハロゲン原子を示す。1'は1又は2を示す。R<sup>4a</sup>はハロゲン原子置換低級アルコキシ基を示す。R<sup>4b'</sup>は基-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前記に同じ。)、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1-イミダズリル基又は1, 2, 3, 4-テトラゾール環上に低級アルキル基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラゾルー1-イル基を示す。R<sup>4b</sup>は基-O-A<sub>1</sub>-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>(A<sub>1</sub>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は、前記に同じ。)、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1-イミダズリル置換低級アルコキシ基又は1, 2, 3, 4-テトラゾール環上に低級アルキル基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラゾルー1-イル置換低級アルコキシ基を示す。〕

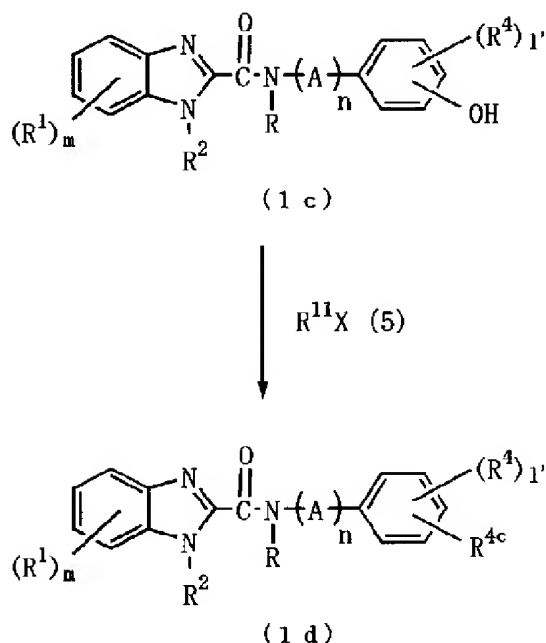
化合物(1a)と化合物(4)との反応は、一般に適当な不活性溶媒中、塩基性化合物の存在下又は非存在下にて行われる。用いられる不活性溶媒としては例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等の低級アルコール類、酢酸、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミド又はこれらの混合溶媒等を挙げることができる。また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素

カリウム等の炭酸塩、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム、カリウム、ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート等の金属アルコラート、ピリジン、N-エチルジイソプロピルアミン、ジメチルアミノピリジン、トリエチルアミン、1, 5-ジアザビシクロ〔4. 3. 0〕ノネン-5 (DBN)、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデセン-7 (DBU)、1, 4-ジアザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン (DABCO) 等の有機塩基等を挙げることができる。化合物(1a)と化合物(4)との使用割合としては、特に限定がなく広い範囲で適宜選択すればよいが、前者に対して後者を少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル～10倍モル量程度用いるのがよい。該反応は通常0～200℃程度、好ましくは0～170℃程度にて行われ、一般に30分～75時間程度で反応は終了する。該反応系内には沃化ナトリウム、沃化カリウム等のアルカリ金属ハロゲン化合物、銅粉等を添加してもよい。

【0152】

【化28】

反応式-3



【0153】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>、1' 及びXは前記に同じ。R<sup>11</sup>は低級アルキル基、ハロゲン原子置換低級アルキル基、カルボキシ置換低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルキル基、水酸基置換低級アルキル基、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル低級アルキル基、1, 2, 3, 4-テトラゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラゾール低級アルキル基又は基-

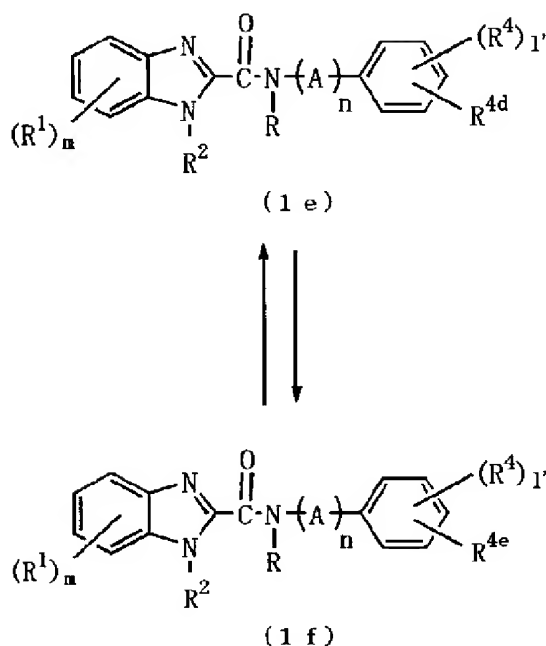
A<sub>1</sub>-(CO)p-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (A<sub>1</sub>、p、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前記に同じ)を示す。R<sup>4c</sup>は、低級アルコキシ基、ハロゲン原子置換低級アルコキシ基、カルボキシ置換低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基、水酸基置換低級アルコキシ基、イミダゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるイミダゾリル低級アルコキシ基、1, 2, 3, 4-テトラゾール環上に置換基として低級アルキル基を有することのある1, 2, 3, 4-テトラゾリル低級アルコキシ基又は基-O-A<sub>1</sub>-(CO)p-NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup> (A<sub>1</sub>、p、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前記に同じ)を示す。]

化合物(1c)と化合物(5)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0154】

【化29】

反応式-4



【0155】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>及び1'は前記に同じ。R<sup>4d</sup>は低級アルコキシカルボニル基置換低級アルコキシ基を示す。R<sup>4e</sup>はカルボキシ置換低級アルコキシ基を示す。]

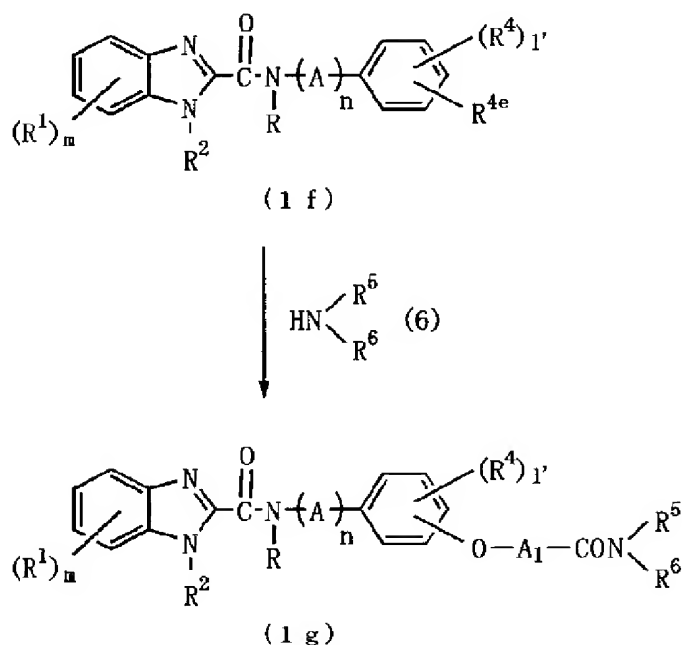
化合物(1e)を化合物(1f)に導く反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレンジリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、之等の混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸



やギ酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に10分～25時間程度で終了する。

【0156】化合物(1f)をエステル化して化合物

反応式-5



【0158】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>、1<sup>1</sup>、R<sup>4e</sup>、R<sup>5</sup>及びR<sup>6</sup>は前記に同じ。〕

化合物(1f)と化合物(6)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に行われる。

【0159】

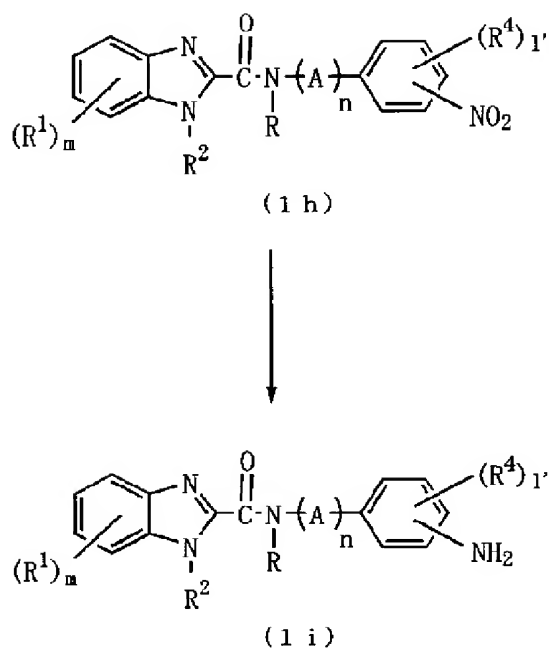
【化31】

(1e)に導く反応は、例えば塩酸、硫酸等の鉱酸、チオニルクロリド、オキシ塩化リン、五塩化リン、三塩化リン等のハロゲン化剤の存在下、原料化合物をメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類と、通常0～150℃、好ましくは50～100℃にて、1～10時間程度反応させることにより行われる。

【0157】

【化30】

## 反応式-6



【0160】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>及び1'は前記に同じ。〕

化合物(1h)を還元して化合物(1i)を得る反応は、例えば(1)適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか又は(2)適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物等を還元剤として用いて還元することにより行われる。

【0161】(1)の還元触媒を用いる場合、使用される溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、

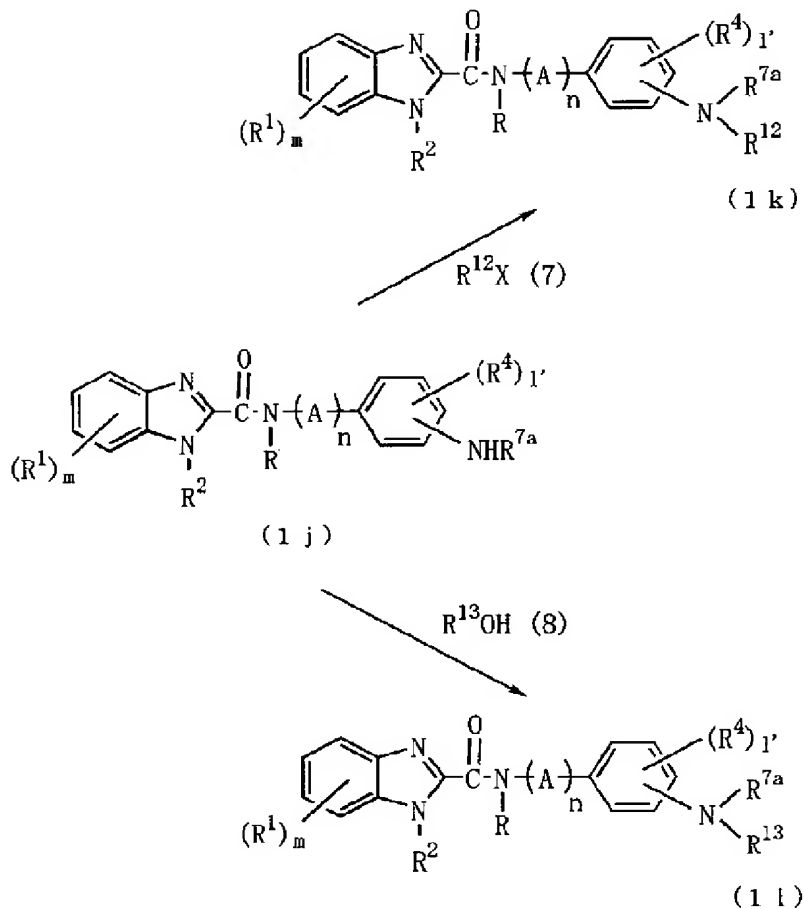
イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられる。使用される接触還元触媒としては、例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ラネーニッケル等が挙げられる。触媒は、出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は、通常-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度で終了する。また該反応には塩酸等の酸を添加してもよい。

【0162】また(2)の方法を用いる場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物が還元剤として用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。上記還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0℃~100℃付近で、0.5~10時間程度反応を行うのがよい。還元剤は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~5倍モル量用いられる。

【0163】

【化32】

反応式-7



【0164】〔式中 $R$ 、 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $A$ 、 $n$ 、 $R^4$ 、 $1'$ 及び $X$ は前記に同じ。 $R^{7a}$ は水素原子、低級アルキル基、ピロリジニル低級アルカノイル基、イミダゾリル低級アルカノイル基又はハロゲン原子置換低級アルカノイル基を示す。 $R^{12}$ は低級アルキル基を示す。 $R^{13}$ はピロリジニル低級アルカノイル基、イミダゾリル低級アルカノイル基又はハロゲン原子置換低級アルカノイル基を示す。〕

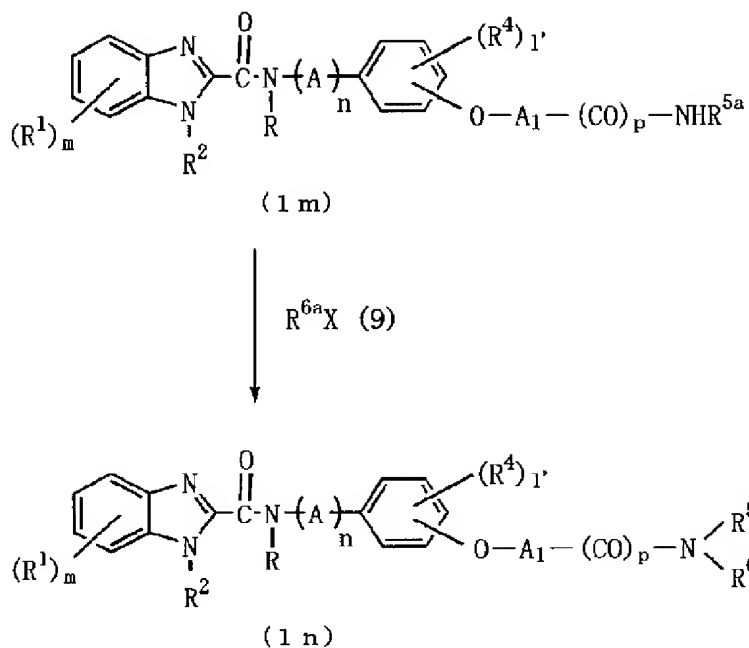
化合物(1j)と化合物(7)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0165】化合物(1j)と化合物(8)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に行われる。

【0166】

【化33】

反応式-8



【0167】〔式中R、 $R^1$ 、m、 $R^2$ 、A、n、 $R^4$ 、 $1'$ 、 $A_1$ 、p及びXは前記に同じ。 $R^{5a}$ は水素原子、低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。 $R^{6a}$ は低級アルキル基、置換基として低級アルキル基を有することのあるアミノ低級アルキル

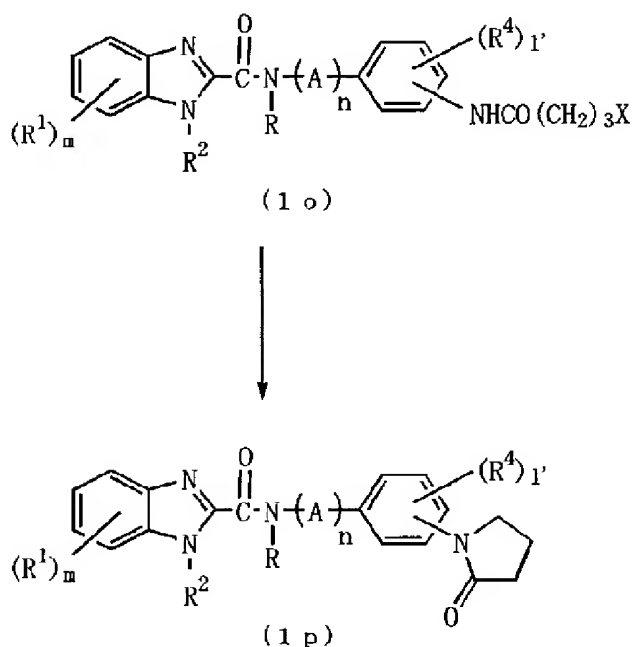
基又は水酸基置換低級アルキル基を示す。〕

化合物(1m)と化合物(9)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0168】

【化34】

反応式-9



【0169】〔式中R、 $R^1$ 、m、A、n、 $R^4$ 、 $1'$ 及びXは前記に同じ。〕

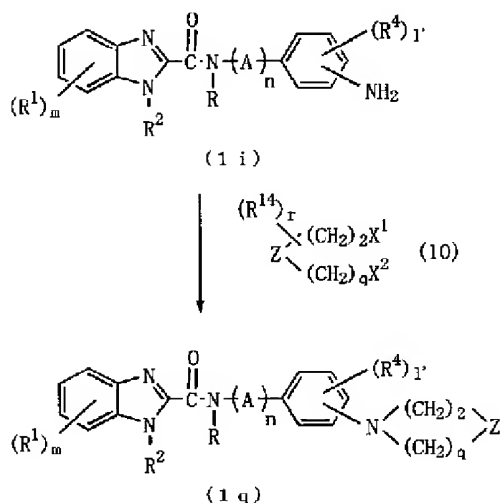
化合物(1o)を化合物(1p)に導く反応は、適当な溶媒中、塩基性化合物の存在下に行われる。ここで使用

される溶媒及び塩基性化合物は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応で用いた溶媒及び塩基性化合物をいずれも使用することができる。該反応は、通常0～150℃、好ましくは0～100℃程度にて行われ、一般に30分～30時間程度で反応は終了する。

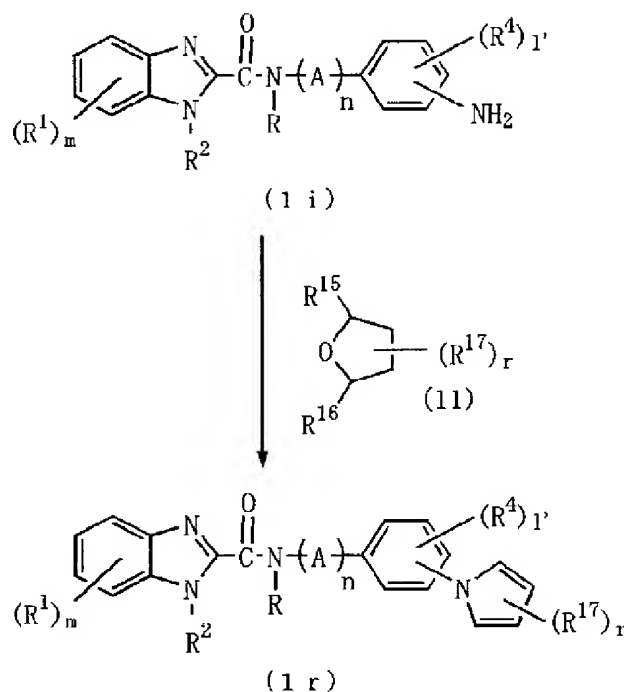
【0170】

【化35】

反応式-10



反応式-11



【0173】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>、1'及びrは前記に同じ。R<sup>15</sup>及びR<sup>16</sup>はそれぞれ低級アルコキシ基を示す。R<sup>17</sup>は低級アルキル基を示す。〕

【0171】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>及び1'は前記に同じ。X<sup>1</sup>及びX<sup>2</sup>はそれぞれハロゲン原子を示す。R<sup>14</sup>はオキシ基又は低級アルカノイル基を示す。rは0又は1～3の整数を示す。qは1又は2を示す。Zはメチン基、基-NH-、酸素原子又は硫黄原子を示す。但し、r個のR<sup>14</sup>の少なくとも一つが基-NH-上に置換しているとき、Zは基>N-R<sup>14</sup>になるものとする。〕

化合物(1i)と化合物(10)との反応は、溶媒として水を使用してもよい以外は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行うことができる。

【0172】

【化36】

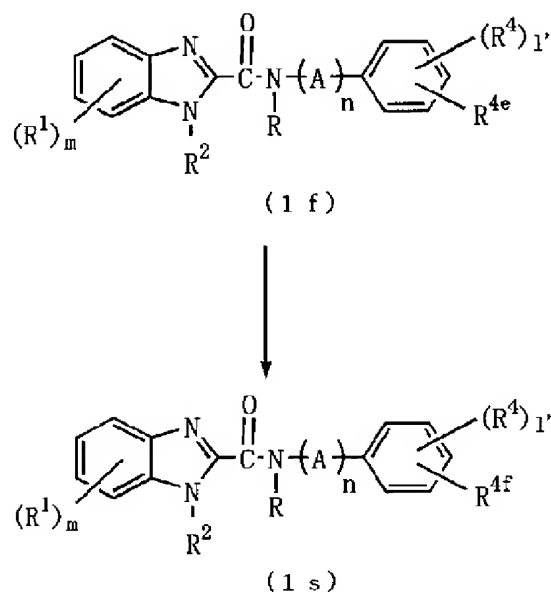
化合物(1i)と化合物(11)との反応は、適当な溶媒中、酸の存在下を実施することができる。ここで使用される溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール

ル、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸、これらの混合溶媒等を挙げることができる。また使用される酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、芳香族スルホン酸等の有機酸を挙げることができる。化合物(11)は、化合物(1i)に対して少なくとも等モル程度、好ましくは等モル～2倍モル量程度使用するのがよい。該反応は、通常室温～200℃程度、好ましくは室温～150℃程度にて好適に進行し、一般に0.5～5時間程度で終了する。

【0174】

【化37】

反応式-12



【0175】〔式中R、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、A、n、R<sup>4</sup>、1' 及びR<sup>4e</sup>は前記に同じ。R<sup>4f</sup>は水酸基置換低級アルコキシ基を示す。〕

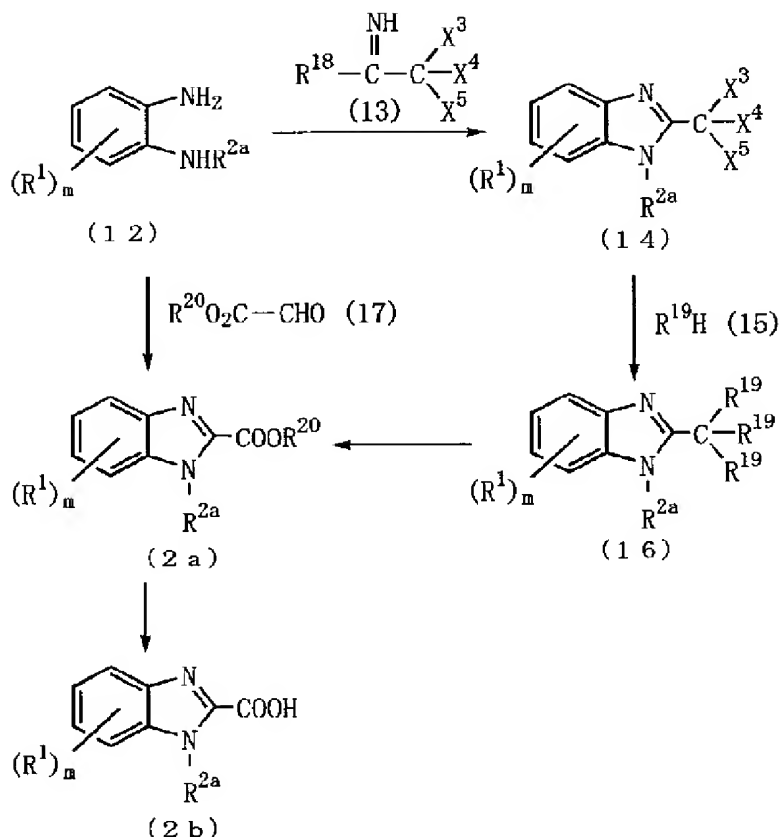
化合物(1f)を化合物(1s)に導く還元反応は、水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素リチウム、水素化硼素ナトリウム、ジボラン、ボラン-メチルサルファイドコンプレックス(Borane-methylsulfide complex)等が挙げられ、その使用量は原料化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル～15倍モルの範囲である。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類やこれらの混合溶媒を用い、通常約-60～150℃、好ましくは-30～100℃にて、約10分間～15時間程度で行われる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウム、ジボラン及びボラン-メチルサルファイドコンプレックスを用いた場合は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。

【0176】出発原料の化合物(2)は、例えば下記反応式-13及び反応式-14に示す方法により製造される。

【0177】

【化38】

反応式-13



【0178】〔式中 $R^1$ 及び $m$ は前記に同じ。 $X^3$ 、 $X^4$ 及び $X^5$ は、それぞれハロゲン原子を示す。 $R^{18}$ は低級アルコキシ基を示す。 $R^{19}$ は低級アルコキシ基を示す。 $R^{20}$ は低級アルキル基を示す。 $R^{2a}$ は水素原子及び前記 $R^2$ を示す。〕

化合物(12)と化合物(13)との反応は、適当な溶媒中、酸の存在下を実施することができる。ここで使用される溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸、これらの混合溶媒等が挙げられる。また使用される酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等の有機酸等が挙げられる。化合物(13)の使用量は、化合物(12)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル〜2倍モル量とするのがよい。該反応は通常室温〜200℃程度、好ましくは室温〜150℃程度にて好適に進行し、一般に0.5〜5時間程度で終了する。

【0179】化合物(14)と化合物(15)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。この場合、化合物(15)は溶媒として大過剰量使用するのがよい。

【0180】化合物(16)を化合物(2a)に導く反

応及び化合物(2a)を化合物(2b)に導く反応は、前記反応式-4における化合物(1e)を化合物(1f)に導く反応の内の加水分解反応と同様の反応条件下に行われる。

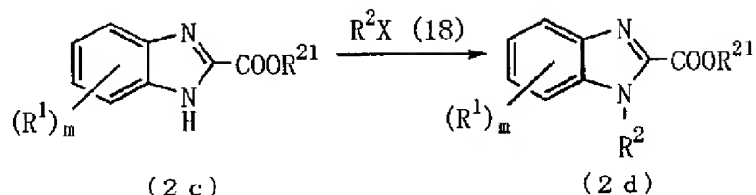
【0181】化合物(12)と化合物(17)との反応は、前記化合物(12)と化合物(13)との反応と同様の反応条件下に行われる。

【0182】また、化合物(12)と化合物(17)との反応は、適当な溶媒中、酸の存在又は非存在下、酸化剤の存在下でも行われる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、これらの混合溶媒等が挙げられる。酸としては、前記化合物(12)と化合物(13)との反応において用いられる酸をいずれも使用することができる。また使用される酸化剤としては、例えば沃素、ニトロベンゼン等のニトロ化合物、パラジウム炭素等の脱水素触媒等が挙げられる。化合物(17)の使用量は、化合物(12)に対して通常少なくとも等モル、好ましくは等モル〜3倍モル量とするのがよい。また酸化剤の使用量は、化合物(12)に対して通常少なくとも0.1倍モル、好ましくは0.1〜2倍モル量とするのがよい。該反応は通常室温〜200℃程度、好ましくは室温〜150℃程度にて好適に進行し、一般に



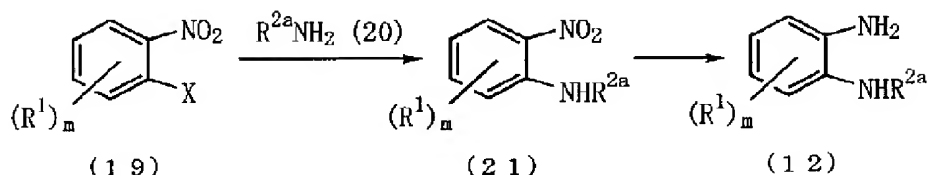
10分～5時間程度で終了する。反応系内に酸化剤を存在させることにより、目的物である化合物(2a)を高収率、高純度で製造し得る。

反応式-14



【0184】〔式中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^2$ 及び $X$ は前記に同じ。 $R^{21}$ は水素原子又は低級アルキル基を示す。〕  
化合物(2c)と化合物(18)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の反応条件下に行われる。

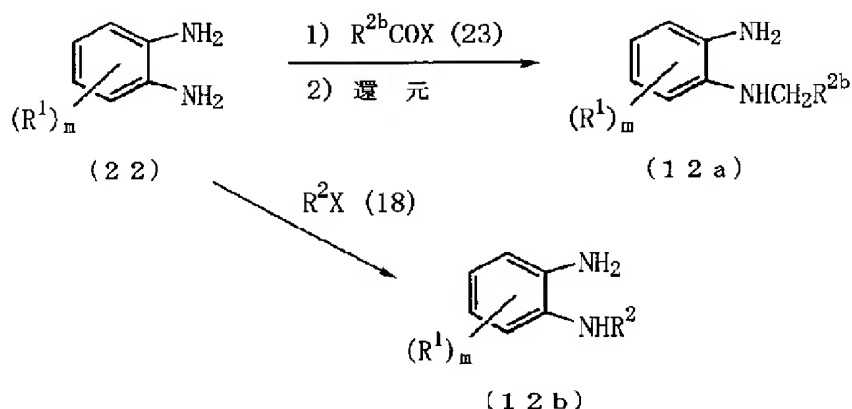
反応式-15



【0187】〔式中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^{2a}$ 及び $X$ は前記に同じ。〕

化合物(19)と化合物(20)との反応は、適当な溶媒中又は無溶媒下に行われる。ここで使用される溶媒としては、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応で用いた溶媒をいずれも使用することができる。化合物(20)は化合物(19)に対して通常大過剰量使用するのがよい。該反応は通常0～150

反応式-16



【0190】〔式中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^2$ 及び $X$ は前記に同じ。 $R^{2b}$ は、フェニル環上に置換基としてシアノ基及び低級アルコキシ基なる群より選ばれる基を有することのあるフェニル基、チエニル基、ベンゾフラン環上に置換基として低級アルキル基を有することのあるベンゾフリル基、シクロアルキル基又はシクロアルケニル基を示す。〕

【0183】  
【化39】

【0185】出発原料の化合物(12)は、例えば下記に示す方法に従い製造される。

【0186】  
【化40】

℃、好ましくは室温～100℃付近にて行われ、一般に1～20時間程度にて終了する。

【0188】化合物(21)を化合物(12)に導く反応は、前記反応式-6における化合物(1h)と化合物(1i)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0189】  
【化41】

化合物(22)と化合物(23)との反応は、前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)の反応のうち、カルボン酸ハライドにアミンを反応させる方法と同様の条件下に行われる。引続き行われる還元は、前記反応式-12における化合物(1f)を化合物(1s)に

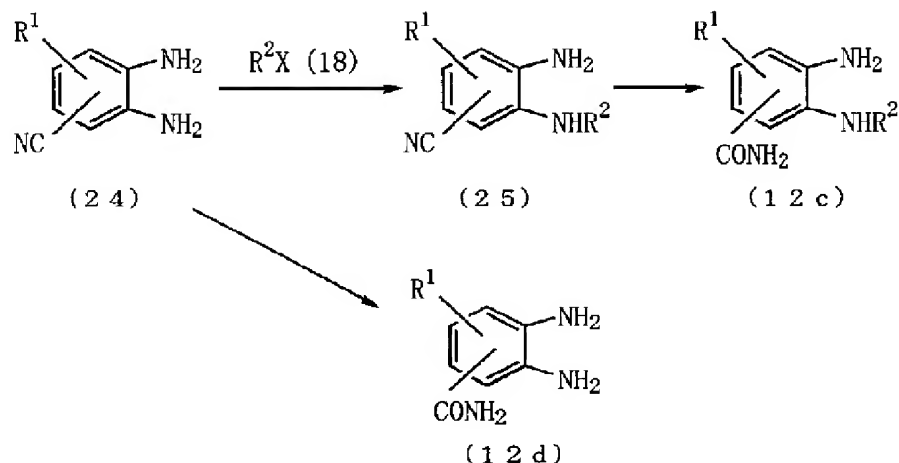
導く還元反応と同様の条件下に行われる。

【0191】化合物(22)と化合物(18)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物  
反応式-17

(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0192】

【化42】



【0193】〔式中 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $X$ は前記に同じ。〕  
化合物(24)と化合物(18)との反応は、前記反応式-16の化合物(22)と化合物(18)との反応と同様の条件下に行われる。

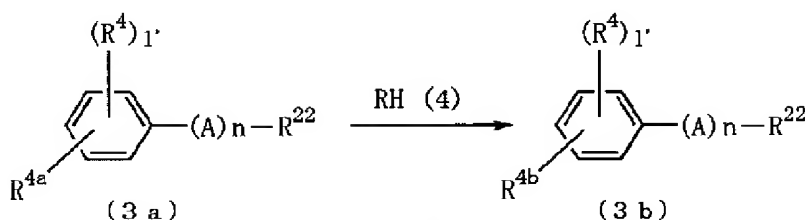
【0194】化合物(25)を化合物(12c)に導く反応及び化合物(24)を化合物(12d)に導く反応  
反応式-18

は、前記反応式-4における化合物(1e)を化合物(1f)に導く反応と同様の反応条件下に行われる。

【0195】出発原料の化合物(3)は、例えば下記に示す方法に従い製造される。

【0196】

【化43】



【0197】〔式中 $R^4$ 、 $1'$ 、 $R^{4a}$ 、 $R^{4b}$ 、 $A$ 、 $n$ 及び $R$ は前記に同じ。 $R^{22}$ はアミノ基又はアミノ基に変換可能な基を示す。〕

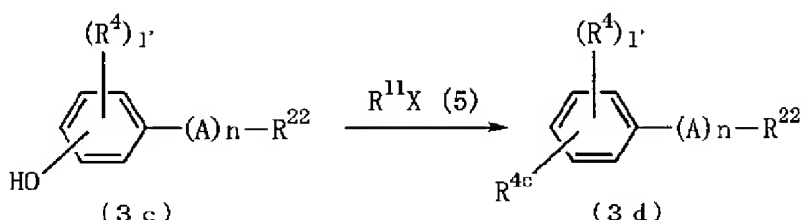
反応式-18において、 $R^{22}$ で示されるアミノ基に変換可能な基としては、例えばニトロ基、シアノ基、アジド基、フタルイミド基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基等の還元や加水分解等の通常の変換手段でアミノ基に  
反応式-19

導ける基を意味する。

【0198】化合物(3a)と化合物(4)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0199】

【化44】



【0200】〔式中 $R^4$ 、 $1'$ 、 $A$ 、 $n$ 、 $R^{22}$ 、 $R^{11}$ 、 $X$ 及び $R^{4c}$ は前記に同じ。〕

化合物(3c)と化合物(5)との反応は、前記反応式-3における化合物(1c)と化合物(5)との反応と

同様の条件下に行われる。

【0201】 $R^{22}$ がニトロ基を示す化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)は、これらを還元することにより、対応する $R^{22}$ がアミノ基である化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)に誘導され得る。この還元反応は、例えば(1)適当な溶媒中接触還元触媒を用いて還元するか又は(2)適当な不活性溶媒中、金属もしくは金属塩と酸又は金属もしくは金属塩とアルカリ金属水酸化物、硫化物、アンモニウム塩等との混合物或いは水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤等を還元剤として用いて還元することにより行われる。

【0202】(1)の還元触媒を用いる場合、使用される溶媒としては例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、ヘキサン、シクロヘキサン等の炭化水素類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル類、N、N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒等又はこれらの混合溶媒等が挙げられ、使用される接触還元触媒としては例えばパラジウム、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、白金、酸化白金、亜クロム酸銅、ランネ-ニッケル等が挙げられる。触媒は出発原料に対して一般に0.02~1倍量程度用いるのがよい。反応温度は通常-20~150℃付近、好ましくは0~100℃付近、水素圧は通常1~10気圧とするのがよく、該反応は一般に0.5~10時間程度で終了する。また該反応には塩酸等の酸を添加してもよい。

【0203】また(2)の方法を用いる場合、鉄、亜鉛、錫もしくは塩化第一錫と塩酸、硫酸等の鉱酸、又は鉄、硫酸第一鉄、亜鉛もしくは錫と水酸化ナトリウム等のアルカリ金属水酸化物、硫化アンモニウム等の硫化物、アンモニア水、塩化アンモニウム等のアンモニウム塩との混合物、或いは水素化アルミニウムリチウム等の水素化還元剤が還元剤として用いられる。使用される不活性溶媒としては、例えば水、酢酸、メタノール、エタノール、ジオキサン等を例示できる。還元剤として水素化アルミニウムリチウムを用いる場合は、溶媒としてジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジグライム等のエーテル類を使用するのが好ましい。上記還元反応の条件としては、用いられる還元剤によって適宜選択すればよく、例えば塩化第一錫と塩酸とを還元剤として用いる場合、有利には0~80℃付近、0.5~10時間程度反応を行うのがよい。還元剤は、原料化合物に対して少なくとも等モル量、通常は等モル~5倍モル量用いられる。

【0204】 $R^{22}$ がニトリル基を示す化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)は、これらを還元することにより、対応する $R^{22}$ がアミ

ノ基である化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)に誘導され得る。この還元反応は、水素化還元剤を用いる還元法が好適に利用される。用いられる水素化還元剤としては、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化硼素リチウム、水素化硼素ナトリウム、ジボラン等が挙げられ、その使用量は原料化合物に対して少なくとも等モル、好ましくは等モル~15倍モルの範囲である。この還元反応は、通常適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等のエーテル類やこれらの混合溶媒等を用い、通常約-60~150℃、好ましくは-30~100℃にて、約10分間~15時間程度で行われる。尚、還元剤として水素化アルミニウムリチウムやジボランを用いた場合は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジグライム等の無水の溶媒を用いるのがよい。水素化還元剤として水素化硼素ナトリウムを用いる際、塩化コバルト等の金属ハロゲン化物を反応系内に添加すると、反応は有利に進行する。

【0205】 $R^{22}$ がフタルイミド基を示す化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)及び化合物(3e)は、これらをヒドラジンを反応させるか又は加水分解することにより、対応する $R^{22}$ がアミノ基である化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)、化合物(3d)及び化合物(3e)に誘導され得る。ヒドラジンを反応させる際に使用される溶媒としては、水に加えて前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応に用いられる溶媒と同様のものを使用できる。該反応は、通常室温~120℃程度、好ましくは0~100℃程度で行われ、一般に0.5~15時間程度で終了する。ヒドラジンの使用量は、出発原料に対して少なくとも等モル量程度、好ましくは等モル~5倍モル量程度とするのがよい。

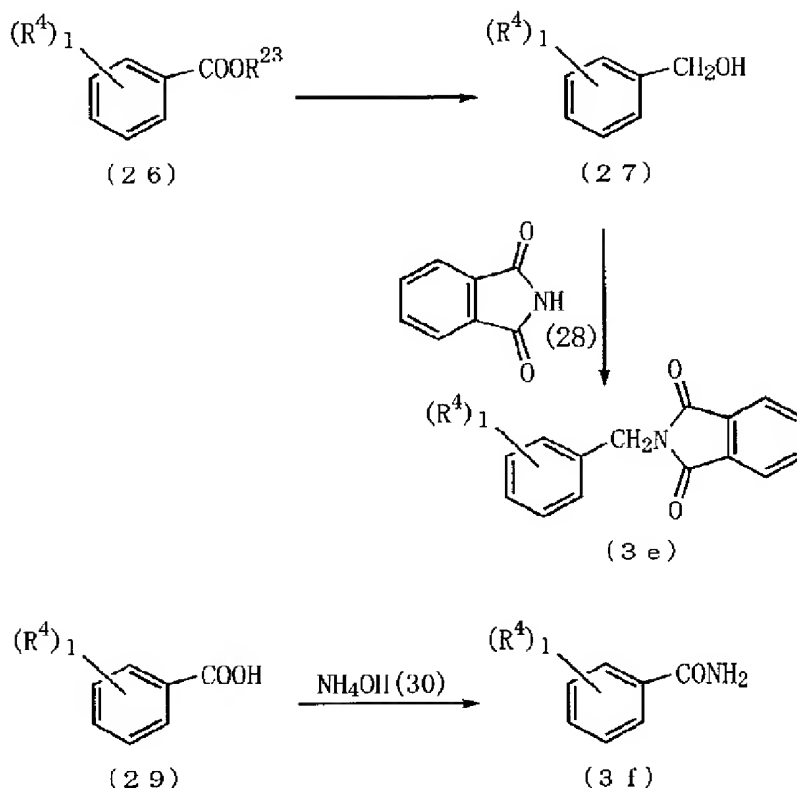
【0206】また上記加水分解反応は、適当な溶媒中又は無溶媒で、酸又は塩基性化合物の存在下に実施することができる。用いられる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール類、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類、ジオキサン、テトラヒドロフラン、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、酢酸、ギ酸等の脂肪酸類、之等の混合溶媒等を挙げることができる。酸としては例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸等の鉱酸やギ酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸等の芳香族スルホン酸等の有機酸等を挙げることができ、また塩基性化合物としては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の金属炭酸塩や水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化リチウム等の金属水酸化物等を挙げることができる。該反応は、通常室温~200℃程度、好ましくは室温~150℃程度にて好適に進行し、一般に10

分〜25時間程度で終了する。

【0207】 $R^{22}$ がベンジルオキシカルボニルアミノ基を示す化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)は、前記 $R^{22}$ がニトロ基を示す化合物の接触還元触媒を用いて還元する方法と同様の条件下に還元して、対応する $R^{22}$ がアミノ基である化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)に誘導され得る。

【0208】 $R^{22}$ がアジド基を示す化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)は、前記 $R^{22}$ がニトロ基を示す化合物の接触還元触媒を用いて還元する方法と同様の条件下に還元して、対応する $R^{22}$ がアミノ基である化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)に誘導され得る。

反応式-20



【0210】〔式中 $R^4$ 及び1は、前記に同じ。 $R^{23}$ は低級アルキル基を示す。〕

化合物(26)を化合物(27)に導く反応は、前記反応式-12における化合物(1f)を化合物(1s)に導く反応と同様の条件下に行われる。

【0211】化合物(27)と化合物(28)との反応は、例えば適当な溶媒中、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジブチルアゾジカルボキシレート等のジアルキルアゾジカルボキシレート類、1,1'-アゾジカルボニルジ(ピペリジン)等のアゾジカルボキシアミド類及びトリアルキルホスフィン、トリアリールホスフィン等のリン化合物の存在下に行われる。使用される溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1,2-ジメトキシエタン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ

合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)は、これらを前記ニトロ基の還元の内、接触還元触媒を用いる還元又はニトリル基の還元と同様の条件下に還元することにより、対応する $R^{22}$ がアミノ基である化合物(3a)、化合物(3b)、化合物(3c)及び化合物(3d)に誘導され得る。

【0209】

【化45】

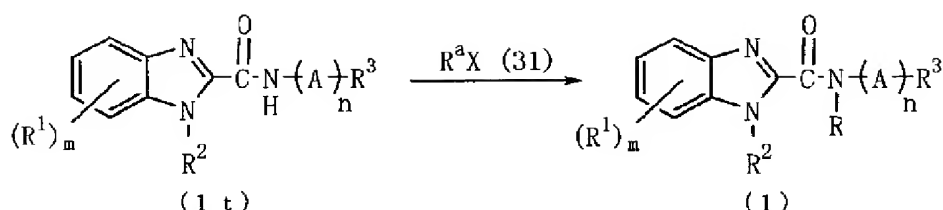
グライム等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類又は之等の混合溶媒等が挙げられる。ジアルキルアゾジカルボキシレート類、アゾジカルボキシアミド類、リン化合物及び化合物(28)は、一般式(27)の化合物に対してそれぞれ少なくとも等モル程度、好ましくは1〜2倍モル程度用いるのがよい。該反応は、通常 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$ 、好ましくは $-20 \sim 50^\circ\text{C}$ にて進行し、一般に0.5〜30時間で反応は終了する。

【0212】化合物(29)と化合物(30)との反応は前記反応式-1における化合物(2)と化合物(3)との反応と同様の条件下に行われる。

【0213】

【化46】

反応式-21



【0214】〔式中 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $A$ 、 $n$ 、 $R^3$ 及び $X$ は前記に同じ。 $R^3$ は低級アルキル基を示す。〕

化合物(1t)と化合物(31)との反応は、前記反応式-2における化合物(1a)と化合物(4)との反応と同様の条件下に行われる。

【0215】一般式(1)の化合物において、 $R^5$ 及び $R^6$ が結合する窒素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して5～6員の飽和複素環を形成する場合、該化合物(1)を、前記反応式-7における化合物(1j)と化合物(7)との反応と同様の条件下に一般式  $R^{24}X$

( $R^{24}$ は低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基を示す。 $X$ は前記に同じ。)で表される化合物と反応させて、 $R^5$ 及び $R^6$ が結合する窒素原子と共に窒素原子(該窒素原子上には低級アルキル基又はフェニル低級アルキル基が置換している)を介して互いに結合して形成した5～6員の飽和複素環である一般式(1)の化合物に誘導することができる。

【0216】一般式(1)の化合物において、 $R^7$ 及び $R^8$ が結合する窒素原子と共に窒素原子を介して互いに結合して5～6員の飽和複素環を形成する場合、該化合物(1)を、前記反応式-7の化合物(1j)と化合物(8)との反応と同様の条件下に一般式  $R^{25}OH$

( $R^{25}$ は低級アルカノイル基を示す。)で表される化合物と反応させて、 $R^7$ 及び $R^8$ が結合する窒素原子(該窒素原子上には低級アルカノイル基が置換している)を介して互いに結合して形成した5～6員の飽和複素環である一般式(1)の化合物に誘導することができる。

【0217】本発明の化合物(1)の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。また、本発明の化合物(1)中、塩基性を有する化合物は、通常薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、 $p$ -トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シユウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、

コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示できる。之等の塩もまた遊離形態の化合物(1)と同様に本発明において有効成分化合物として用いることができる。尚、上記化合物(1)には、立体異性体、光学異性体が包含されるが、之等も同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0218】上記各反応式に示される方法により得られる目的とする化合物は、通常分離手段により反応系内より分離され、更に精製することができる。この分離及び精製手段としては、例えば蒸留法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、ゲルクロマトグラフィー、親和クロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー、溶媒抽出法等を採用できる。

【0219】本発明の化合物を医薬として使用する場合、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステ

アリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0220】本発明の医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1〜70重量%、好ましくは約5〜50重量%とするのがよい。

【0221】本発明の医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

【0222】本発明医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当り、約0.6〜50mg程度とするのが良い。

#### 製剤例1

1-ベンジル-6-クロロ-2-{3-[3-(4-チオモルホリノ

また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約10〜1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0223】本発明の外用剤中に配合される有効成分化合物の量としては、特に制限がなく広い範囲内から適宜選択され得るが、通常外用剤中に0.01〜20重量%程度、好ましくは0.1〜5重量%程度となるように配合するのがよい。

【0224】本発明で用いられる基剤としては、それ自体薬効を示さないものである限り、この分野で従来公知の油性基剤や水溶性基剤を広く使用できる。油性基剤としては、具体的にはラッカセイ油、ゴム油、ダイズ油、トウモロコシ油、ナタネ油、メンジツ油、ヒマシ油、ツバキ油、ヤシ油、オリーブ油、カカオ油、ラノリン脂、牛脂、スクワラン、羊毛脂等の油脂類；これらの油脂類に水素添加等の化学変化を行って改質したもの；ワセリン、パラフィン、シリコン油等の鉱物油；イソプロピルミリスレート、n-ブチルミリスレート、イソプロピルリノレート、セチルリノレート、ステアリルリノレート、ジエチルセバケート、ジイソプロピルアジペート、セチルアルコール、ステアリルアルコール、サラシミツロウ、ゲイロウ、木ロウ等の高級脂肪酸エステル、高級脂肪酸アルコール及びワックス類；ステアリン酸、オレイン酸、パルミチン酸等の高級脂肪酸族酸；炭素数12〜18の天然の飽和脂肪酸のモノ、ジ、トリグリセライドの混合物等を例示できる。これらのうち、上記各種の植物油や上記モノ、ジ、トリグリセライドの混合物が特に好適である。また、水溶性基剤としては、具体的にはポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、グリセロゼラチン、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシブチルセルロース、ヒドロキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール等を例示できる。本発明では、これら基剤を1種単独で使用してもよいし、2種以上混合して使用してもよい。

【0225】本発明の外用剤には、慣用の添加剤、例えば水、界面活性剤、ゲル化剤、保存剤、抗酸化剤、緩衝剤、pH調整剤、湿潤剤、防腐剤、着色剤、芳香剤等を必要に応じて適宜添加することができる。

【0226】本発明の外用剤の形態は、特に制限されないが、軟膏、クリーム、ローション、乳液及びゲルの形態が好ましく、これらの形態は、常法に従って調製できる。

【0227】

【実施例】以下に製剤例、参考例、実施例及び薬理試験例を掲げて、本発明をより一層明らかにする。

【0228】

カルボニル) プロボキシ] ベンジルアミノカルボニル} ベンゾ イミダゾール	150 g
アビセル(商標名、旭化成社製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

本発明有効成分化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000

0、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行い、フィルムコーティング錠を製造する。

#### 【0229】

##### 製剤例2

1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-{4-[(1-イソプロピル-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル)メトキシ]フェノキシ}プロピルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール	150 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸二カルシウム	70.0 g
プルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール(カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール(カルボワックス6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ステアリン酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸二カルシウム、プルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0230】上記混合物をNo. 60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール製溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をNo. 10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12~14時間乾燥する。乾燥粒子をNo. 16スクリ

ーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0231】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを散布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために充分な回数ワニス被覆を行う。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行う。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

#### 【0232】

##### 製剤例3

1-ベンジル-6-クロロ-2-[4-[3-(イミダゾール-1-イル)プロボキシ]-3-メトキシベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール	5 g
ポリエチレングリコール(分子量: 4000)	0.3 g
塩化ナトリウム	0.9 g
ポリオキシエチレン-ソルビタンモノオレエート	0.4 g
メタ重亜硫酸ナトリウム	0.1 g
メチル-パラベン	0.18 g
プロピル-パラベン	0.02 g



## 注射用蒸留水

上記パラベン類、メタ重亜硫酸ナトリウム及び塩化ナトリウムを撈拌しながら80℃で上記の約半量の蒸留水に溶解させる。得られた溶液を40℃まで冷却し、本発明の有効成分化合物、次いでポリエチレングリコール及びポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートを、上記溶液中に溶解させる。次にその溶液に注射用蒸留水を加えて最終の容量に調製し、適当なフィルターペーパーを用いて滅菌ろ過することにより滅菌して、注射剤を調製する。

## 【0233】参考例1

メチル 5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート700mg、炭酸カリウム800mg及びジメチルホルムアミド30mlの混合物に4-メトキシベンジルクロリド0.4mlを加え、室温にて2時間撈拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）にて精製して、700mgのメチル 1-(4-メトキシベンジル)-5, 6-ジクロロベンゾイミダゾール-2-カルボキシレートを得た。

## 【0234】褐色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.77 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.77 (2H, s)、6.83 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.10 (2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.55 (1H, s)、7.98 (1H, s)。

## 【0235】参考例2

1-ベンジル-6-クロロ-2-トリクロロメチルベンゾイミダゾール5g及び炭酸カリウム7.7gの50mlメタノール懸濁液を24時間加熱還流した。反応液をろ過後、ろ液を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶かし不溶物をろ去後、溶媒を留去した。得られた残渣をアセトン50mlに溶かしp-トルエンスルホン酸1gを加え、2時間加熱還流した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶かし、水及び飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、得られた残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルより再結晶して、2.84gのメチル 1-ベンジル-6-クロロベンゾイミダゾール-2-カルボキシレートを得た。

## 【0236】淡褐色粉末状

mp. 184~186℃。

## 【0237】参考例3

2-ベンジルアミノ-4-クロロアニリン20gの100ml酢酸溶液に20~25℃でo-メチルトリクロロアセトイミダート15mlを滴下し、室温にて3時間撈拌後、反応液に水を加え、析出物をろ取し、29.6gの1-ベンジル-6-クロロ-2-トリクロロメチルベンゾイミダゾールを得た。

10.0ml

## 【0238】淡褐色粉末状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 5.94 (2H, s)、7.04 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )、7.25-7.5 (5H, m)、7.88 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )。

## 【0239】参考例4

2, 4-ジクロロニトロベンゼン100gの230mlベンジルアミン溶液を60~70℃で16時間加熱撈拌した。反応液に水を加え、析出物をろ取し、130.4gの黄色粉末状の2-ベンジルアミノ-4-クロロニトロベンゼンを得た。次に、2-ベンジルアミノ-4-クロロニトロベンゼン81gのエタノール100ml及び濃塩酸250ml溶液に室温下4回に分けて塩化第1錫1水和物210gを加え、70℃で1時間加熱反応した。反応液を氷冷し析出物をろ取した。得られた結晶を酢酸エチルに溶かし、炭酸カリウム水溶液で中和、ろ過後、水洗、硫酸マグネシウム乾燥後、溶媒を留去して、59.8gの2-ベンジルアミノ-4-クロロアニリンを得た。

## 【0240】淡褐色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.3 (2H, br)、4.27 (2H, s)、6.63 (3H, s)、7.3-7.45 (5H, m)。

## 【0241】参考例5

2-アミノ-4-シアノアニリン4.6g、ジメチルホルムアミド100ml、及び炭酸カリウム4.8gの混合物を氷冷撈拌下、ベンジルブロマイド5.9gを加え、次いで4時間室温にて撈拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルにて抽出後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）にて精製して、4.2gの4-アミノ-3-ベンジルアミノベンゾニトリルを得た。

## 【0242】淡黄色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.6 (1H, br)、3.8 (2H, br)、4.29 (2H, d,  $J=4.5\text{Hz}$ )、6.7 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、6.87 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )、7.03 (1H, m)、7.3-7.4 (5H, m)。

## 【0243】参考例6

4-アミノ-3-ベンジルアミノベンゾニトリル2.0gに硫酸10mlを加え、室温で終夜撈拌した。反応液に10%水酸化カリウム水溶液をpH試験紙で確認しながら加えて中性とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し、1.9gの4-アミノ-3-ベンジルアミノベンズアミドを得た。

## 【0244】褐色カラメル状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.52 (1H, brs)、3.70 (2H, brs)、4.34 (2

H, s)、5.65 (2H, brs)、6.71 (1H, d, J=8Hz)、7.1-7.5 (7H, m)。

【0245】参考例7

5-クロロ-2-ニトロアニリン17.2g、ジクロロメタン200ml及びピリジン7.9gの混合物に0℃で2-テノイルクロリド14.7gを滴下し、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンにて抽出した。硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去し26.5gの黄色粉末状の5-クロロ-2-ニトロ-N-テノイルアニリンを得た。

【0246】次に5-クロロ-2-ニトロ-N-テノイルアニリン2.83gをテトラヒドロフラン10mlに溶かし、この溶液を水素化アルミニウムリチウム2.1gのテトラヒドロフラン100ml溶液中に0℃で徐々に滴下した。滴下終了後0℃で1時間、更に室温で3時間攪拌した。反応液に水2mlを注意しながら徐々に加え、次に10%水酸化カリウム水溶液2mlを加え、更に水4mlを加え、析出する無機物を濾去した。濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン）にて精製して、1.4gの4-クロロ-2-（2-チエニルメチルアミノ）アニリンを得た。

【0247】黒色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.30 (2H, brs)、3.82 (1H, brs)、4.47 (2H, brs)、6.6-6.7 (3H, m)、6.95-7.05 (2H, m)、7.24 (1H, d, J=1Hz)。

【0248】参考例8

1-〔3-（3-ニトロフェノキシ）プロピル〕イミダゾール7.25g、エタノール40ml及び10%パラジウム-炭素200mgの混合物を55℃、4kg/cm<sup>2</sup>の条件で2時間接触還元した。触媒を濾去し、濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：メタノール=95:5v/v）にて精製して、6gの1-〔3-（3-アミノフェノキシ）プロピル〕イミダゾールを得た。

【0249】無色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.1-2.3 (2H, m)、3.6-3.8 (2H, br)、3.87 (2H, t, J=5.5Hz)、4.17 (2H, t, J=7Hz)、6.2-6.4 (3H, m)、6.92 (1H, s)、7.0-7.1 (2H, m)、7.48 (1H, s)。

【0250】参考例9

水素化アルミニウムリチウム1.7gのテトラヒドロフラン100ml懸濁液に1-（4-シアノフェニル）-2-エチルイミダゾール3gを加え、5時間加熱還流した。反応混合物を氷冷撹拌下、水1.7ml及び10%水酸化カリウム水溶液1.7ml、更に水5mlを加

え、室温1時間攪拌した。反応混合物を濾過し、得られた濾液を濃縮して、2.8gの1-（4-アミノメチルフェニル）-2-エチルイミダゾールを得た。

【0251】黄色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.25 (3H, t, J=7.5Hz)、2.66 (2H, q, J=7.5Hz)、3.96 (2H, s)、6.97 (1H, d, J=1.3Hz)、7.05 (1H, d, J=1.3Hz)、7.25 (2H, d, J=8Hz)、7.44 (2H, d, J=8Hz)。

【0252】参考例10

N-ベンジルオキシカルボニル-3-（3-ジメチルアミノプロポキシ）ベンジルアミン19.3g、エタノール200ml及び10%パラジウム-炭素2gの混合物を1気圧水素下、室温にて2時間加水素分解した。触媒を濾去後、濾液を濃縮して、11.2gの3-（3-ジメチルアミノプロポキシ）ベンジルアミンを得た。

【0253】淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.96 (2H, m)、2.26 (6H, s)、2.47 (2H, t, J=7Hz)、3.83 (2H, s)、4.02 (2H, t, J=6.5Hz)、6.75-6.9 (3H, m)、7.22 (1H, d, J=8Hz)。

【0254】参考例11

N-〔3-〔3-（1-イミダゾリル）プロポキシ〕ベンジル〕フタルイミド1.6g、エタノール100ml及びヒドラジン水和物0.3gの混合物を2時間加熱還流した。室温まで放冷した後、析出する結晶を濾去した。濾液を濃縮して得られた残留物をイソプロピルアルコールで希釈して不溶物を濾去し、濾液を濃縮して、970mgの1-〔3-（3-アミノメチルフェノキシ）プロピル〕イミダゾールを得た。

【0255】無色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.22 (2H, m)、3.85 (2H, s)、3.91 (2H, t, J=6Hz)、4.19 (2H, t, J=7Hz)、6.76 (1H, d, J=8Hz)、6.83-7.0 (3H, m)、7.05 (1H, s)、7.26 (1H, m)、7.47 (1H, m)。

【0256】参考例12

3-〔3-（1-イミダゾリル）プロポキシ〕ベンジルアルコール1.6g、トリフェニルフォスフィン1.8g及びフタルイミド1.1gのテトラヒドロフラン100ml溶液にジエチルアゾジカルボキシレート1.2gを滴下し、室温にて終夜攪拌した。析出するトリフェニルフォスフィンオキサイドを濾去後、濾液を濃縮して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液：ジクロロメタン：メタノール=95:5v/v）にて精製して、1.6gのN-〔3-〔3-（1-イミダゾリル）プロポキシ〕ベンジル〕フタルイミドを

得た。

【0257】淡黄色固体

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.2 (2H, m)、3.9 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.17 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、4.81 (2H, s)、6.75-7.25 (6H, m)、7.47 (1H, s)、7.71 (2H, m)、7.85 (2H, m)。

【0258】参考例13

エチル 3-〔3-(1-イミダゾリル)プロポキシ〕ベンゾエート1.9gを水素化アルミニウムリチウム270mgのテトラヒドロフラン100ml懸濁液中に徐々に加えていき、添加終了後、室温1時間撹拌した。反応混合物に水0.3ml、10%水酸化カリウム水溶液0.3ml、水0.5mlを順々に加え、析出する無機物を濾去後、得られた濾液を濃縮して1.6gの1-〔3-(3-ヒドロキシメチルフェノキシ)プロピル〕イミダゾールを得た。

【0259】無色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.21 (2H, m)、3.92 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.19 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.68 (2H, s)、6.75-7.75 (6H, m)、7.45 (1H, s)。

【0260】参考例14

4-(ジメチルアミノスルフォニル)安息香酸4.3gにチオニルクロリド10g及びジメチルホルムアミド1滴を加え、15時間加熱還流した。チオニルクロリドを留去し、残留物を水酸化アンモニウム50mlに加え、室温30分撹拌した。析出する結晶を濾取し、3.9gの4-(ジメチルアミノスルフォニル)ベンズアミドを得た。

【0261】白色粉末状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.62 (6H, s)、7.64 (1H, s)、7.82 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.08 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.21 (1H, s)。

【0262】参考例15

3-(3-クロロプロポキシ)ニトロベンゼン38.8g、沃化ナトリウム135g及びアセトニトリル500

mlの混合物に2-エチルイミダゾール86.5gを加え、終夜加熱還流した。溶媒を留去して得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:ジクロロメタン:メタノール=98:2v/v)にて精製して、34gの2-エチル-1-〔3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル〕イミダゾールを得た。

【0263】黄色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.33 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、2.2-2.3 (2H, m)、2.68 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ )、4.00 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.11 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、6.82 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )、6.96 (1H, d,  $J=1.5\text{Hz}$ )、7.19-7.23 (1H, m)、7.45 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、7.72 (1H, t,  $J=2.5\text{Hz}$ )、7.8-7.9 (1H, m)。

【0264】参考例16

N-ベンジルオキシカルボニル-3-ヒドロキシベンジルアミン17g、ジメチルホルムアミド150ml及び炭酸カリウム70gの混合物を60℃に加熱し、3-ジメチルアミノプロピルクロリド1塩酸塩5gを加えた。同温度で撹拌を続け、1時間後及び2時間後に3-ジメチルアミノプロピルクロリド1塩酸塩をそれぞれ5gずつ追加し合計5時間撹拌した。反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去して、19.3gのN-ベンジルオキシカルボニル-3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)ベンジルアミンを得た。

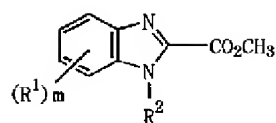
【0265】無色油状

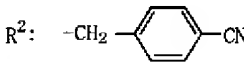
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.95 (2H, m)、2.46 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.99 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.35 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.30 (2H, s)、6.82 (3H, m)、7.21 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ )、7.35 (5H, s)。

【0266】適当な出発原料を用い、参考例1と同様にして下記表1及び表2に記載の各化合物を得た。

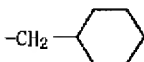
【0267】


【表1】



参考例 17 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	$m$ : 2		
$R^2$ : 			
結晶形: 白色粉末状		再結晶溶媒: 酢酸エチル	

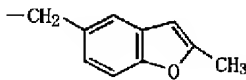
参考例 18 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	$m$ : 2	NMR (1)	
$R^2$ : $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	結晶形: 黒色固体		

参考例 19 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	$m$ : 2	NMR (2)	
$R^2$ : 	結晶形: 白色固体		

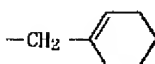
参考例 20 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	$m$ : 2	NMR (3)	
$R^2$ : 	結晶形: 白色固体		

参考例 2 1 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	m : 2	NMR (4)	
$R^2$ : $-(CH_2)_2OC_2H_5$	結晶形: 淡褐色固体		

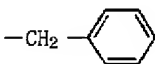
---

参考例 2 2 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	m : 2	NMR (5)	
$R^2$ :		結晶形: 白色粉末状	

---

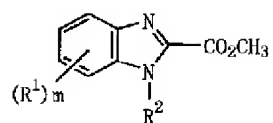
参考例 2 3 の化合物			
$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)	m : 2	NMR (6)	
$R^2$ :		結晶形: 淡褐色固体	

---

参考例 2 4 の化合物			
$R^1$ : H	m : 1	NMR (7)	
$R^2$ :		結晶形: 淡黄色油状	

【0269】適当な出発原料を用い、参考例2と同様にして下記表3に記載の各化合物を得た。

【0270】  
【表3】



## 参考例 25 の化合物

$R^1$ : Cl (6 位)                       $m$ : 1                      NMR (8)

$R^2$ :  $-\text{CH}_2-$                        結晶形: 淡黄色固体

## 参考例 26 の化合物

$R^1$ :  $-\text{CONH}_2$  (6 位)                       $m$ : 1                      NMR (9)

$R^2$ :  $-\text{CH}_2-$                        結晶形: 淡黄色固体

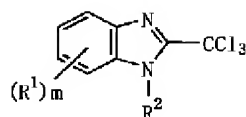
## 参考例 27 の化合物

$R^1$ : Cl (5 位, 6 位)                       $m$ : 2                      NMR (10)

$R^2$ : H                      結晶形: 淡褐色粉末状

【0271】 適当な出発原料を用い、参考例3と同様に  
して下記表4に記載の各化合物を得た。

【0272】  
【表4】



参考例28の化合物		
R <sup>1</sup> : Cl (5位, 6位)	m: 2	NMR (11)
R <sup>2</sup> : H	結晶形: 淡褐色粉末状	
参考例29の化合物		
R <sup>1</sup> : Cl (6位)	m: 1	NMR (12)
R <sup>2</sup> :	結晶形: 褐色固体	
参考例30の化合物		
R <sup>1</sup> : -CONH <sub>2</sub> (6位)	m: 1	NMR (13)
R <sup>2</sup> :		

## 【0273】参考例31

適当な出発原料を用い、参考例8と同様にして下記に示す各化合物を得た。

【0274】・1-(4-アミノフェニル)-2-エチルイミダゾール

黄色針状

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.23 (3H, t, J=7.5Hz)、2.61 (2H, q, J=7.5Hz)、3.84 (2H, s)、6.7-6.8 (2H, m)、6.91 (1H, d, J=1Hz)、7.0-7.1 (3H, m)。

【0275】・1-[3-(3-アミノフェノキシ)プロピル]-2-エチルイミダゾール

無色油状

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.5Hz)、2.15 (2H, m)、2.67 (2H, q, J=7.5Hz)、3.67 (2H,

s)、3.87 (2H, t, J=5.5Hz)、4.07 (2H, t, J=7Hz)、6.2-6.4 (3H, m)、6.8-7.1 (3H, m)。

【0276】・1-[3-(3-アミノ-6-メトキシフェノキシ)プロピル]イミダゾール

桃色粉末状

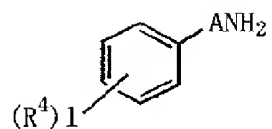
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 2.15-2.3 (2H, m)、3.45 (2H, br)、3.81 (3H, s)、3.89 (2H, t, J=6Hz)、4.22 (2H, t, J=6.5Hz)、6.2-6.3 (2H, m)、6.73 (1H, d, J=8Hz)、6.94 (1H, t, J=1.3Hz)、7.06 (1H, s)、7.50 (1H, s)。

【0277】適当な出発原料を用い、参考例9と同様にして下記表5～表7に記載の各化合物を得た。

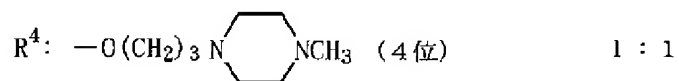
【0278】

【表5】



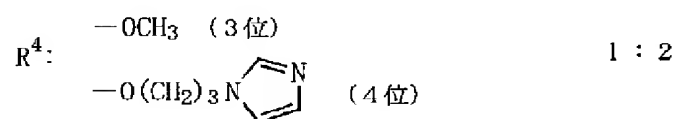


## 参考例 3 2 の化合物



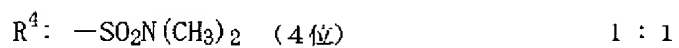
A :  $-\text{CH}_2-$  結晶形 : 淡黄色油状 NMR (14)

## 参考例 3 3 の化合物

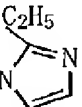





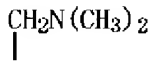
A :  $-\text{CH}_2-$  結晶形 : 黄色油状 NMR (15)

## 参考例 3 4 の化合物



A :  $-\text{CH}_2-$  結晶形 : 淡黄色油状 NMR (16)

参考例35の化合物		
$R^4$ : $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ (3位)	1:1	
A: $-CH_2-$	結晶形: 淡黄色油状	NMR (17)
参考例36の化合物		
$R^4$ : $-O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ (3位)	1:1	
A: $-(CH_2)_3-$	NMR (18)	
参考例37の化合物		
$R^4$ : $-O(CH_2)_3N$  (2位)	1:1	
A: $-CH_2-$	結晶形: 黄色油状	NMR (19)
参考例38の化合物		
$R^4$ : $-O(CH_2)_3N$  (2位)	1:1	
A: $-CH_2-$	NMR (20)	

参考例39の化合物		
$R^4$ : $-O(CH_2)_3$ 	(4位)	1 : 1
A : $-CH_2-$	結晶形：黄色油状	NMR (21)
参考例40の化合物		
$R^4$ : $-O(CH_2)_3$ 	(4位)	1 : 1
A : $-CH_2-$	結晶形：黄色油状	NMR (22)
参考例41の化合物		
$R^4$ : $-OCH_3$ (3位)		1 : 2
$-OCH_2OCH_3$ (4位)		
A : $-CH_2-$	NMR (23)	
参考例42の化合物		
$R^4$ : H	1 : 1	A : $-CH_2CH-$ 
結晶形：淡黄色油状		

【0281】参考例43適当な出発原料を用い、参考例10と同様にして下記に示す各化合物を得た。

【0282】・2-(3-エトキシカルボニルプロピシ)ベンジルアミン

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 1.26 (3H, t, J=7Hz)、2.0-2.3 (4H, m)、2.53 (2H, t, J=7.5Hz)、3.82 (2H, s)、4.05 (2H, t, J=6Hz)、4.1-4.2 (2H, m)、6.8-7.0 (2H, m)、7.2-7.3 (2H, m)。

【0283】・2-アミノ-N, N-ジメチル-3-フェニルプロピオンアミド

淡黄色油状

$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.74 (3H, s)、2.75-2.85 (1H, m)、2.91 (3H, s)、2.92-3.0 (1H, m)、3.94 (1H, t, J=7Hz)、7.15-7.35 (5H, m)。

【0284】・1-[3-(4-ヒドロキシフェノキシ)プロピル]フタルイミド

淡黄色粉末状

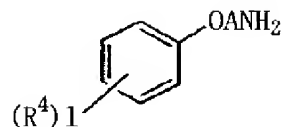
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.1–2.2  
(2H, m)、3.88–3.99 (4H, m)、4.  
60 (1H, s)、6.71 (4H, s)、7.70–  
7.73 (2H, m)、7.83–7.86 (2H,




m)。

【0285】適当な出発原料を用い、参考例11と同様  
にして下記表8及び表9に記載の各化合物を得た。

【0286】

【表8】



参考例44の化合物		
$\text{R}^4$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$  (3位)	1 : 1	
A : $-(\text{CH}_2)_3-$	結晶形: 無色油状	NMR (24)
参考例45の化合物		
$\text{R}^4$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}$  (3位)	1 : 1	
A : $-(\text{CH}_2)_2-$	結晶形: 淡黄色油状	NMR (25)
参考例46の化合物		
$\text{R}^4$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$  (4位)	1 : 1	
A : $-(\text{CH}_2)_3-$	結晶形: 無色油状	NMR (26)

【0287】

【表9】

参考例47の化合物	
$R^4: -OCH_2-\text{C}(\text{N}=\text{N})=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \quad (4\text{位})$	1 : 1
A : $-(CH_2)_3-$	NMR (27)
	結晶形：黄色固体
参考例48の化合物	
$R^4: -O(CH_2)_3-\text{C}(\text{N}=\text{N})=\text{N}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \quad (3\text{位})$	1 : 1
A : $-(CH_2)_3-$	NMR (28)
	結晶形：黄色油状

## 【0288】参考例49

適当な出発原料を用い、参考例13と同様にして下記に示す化合物を得た。

【0289】・2-メチル-5-ヒドロキシメチルベンゾフラン

無色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.46 (3H, s)、4.74 (2H, s)、6.35 (3H, t,  $J=1\text{Hz}$ )、7.15-7.25 (1H, m)、7.38 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.47 (1H, brs)。

## 【0290】参考例50

適当な出発原料を用い、参考例14と同様にして下記に

示す化合物を得た。

【0291】・3-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンズアミド

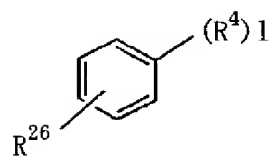
淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.39 (6H, s)、2.79 (2H, m)、4.16 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、7.10 (1H, m)、7.4-7.5 (3H, m)。

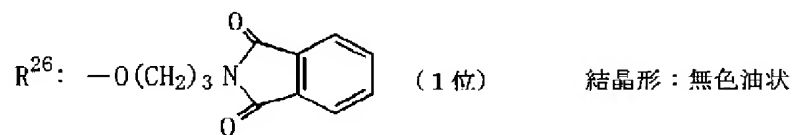
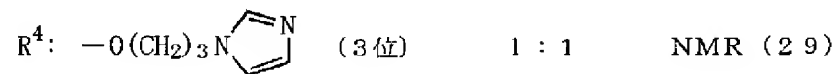
【0292】適当な出発原料を用い、参考例15と同様にして下記表10～表14に記載の各化合物を得た。

【0293】

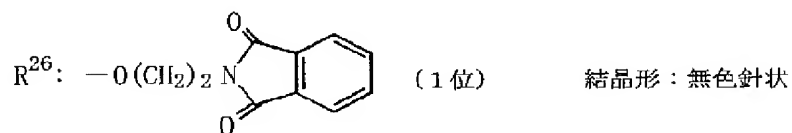
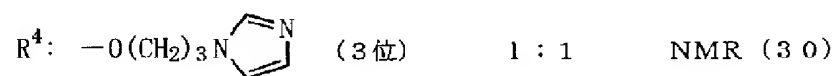
【表10】



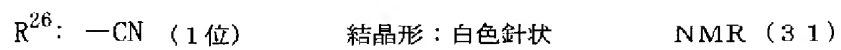
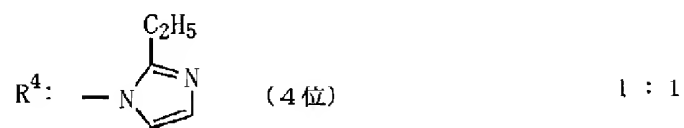
## 参考例51の化合物

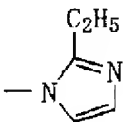









## 参考例52の化合物



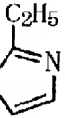

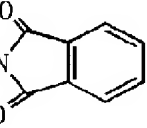
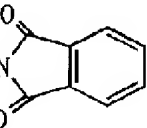
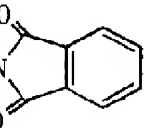
## 参考例53の化合物



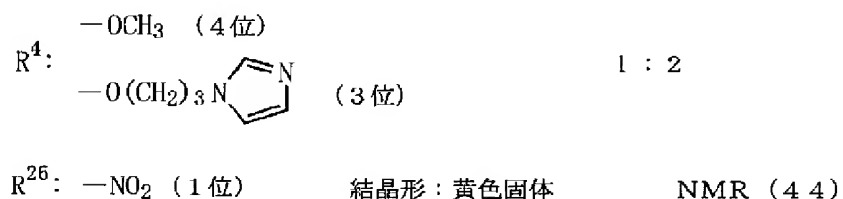
参考例54の化合物			
$R^4$ :	 (4位)	1 : 1	
$R^{26}$ :	$-\text{NO}_2$ (1位)	結晶形: 黄色板状	NMR (32)
参考例55の化合物			
$R^4$ :	$-\text{OCH}_3$ (3位) $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$  (4位)	1 : 2	
$R^{26}$ :	$-\text{CN}$ (1位)	結晶形: 淡黄色油状	NMR (33)
参考例56の化合物			
$R^4$ :	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$  (4位)	1 : 1	
$R^{26}$ :	$-\text{CN}$ (1位)	結晶形: 淡黄色粉末状	NMR (34)
参考例57の化合物			
$R^4$ :	$-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$  (3位)	1 : 1	
		NMR (35)	
$R^{26}$ :	$-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ (1位)	結晶形: 無色油状	

参考例58の化合物			
$R^4$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(3位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-NO_2$ (1位)	結晶形: 黄色油状	NMR (36)	
参考例59の化合物			
$R^4$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(4位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-CN$ (1位)	結晶形: 褐色油状	NMR (37)	
参考例60の化合物			
$R^4$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(4位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-CN$ (1位)	結晶形: 白色針状	NMR (38)	
参考例61の化合物			
$R^4$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(2位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-CN$ (1位)	結晶形: 油状	NMR (39)	



参考例62の化合物			
$R^4$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(2位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-CN$	(1位)	結晶形: 黄色油状	NMR (40)
参考例63の化合物			
$R^4$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(4位)	1 : 1	NMR (41)
$R^{26}$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(1位)	結晶形: 白色粉末状	
参考例64の化合物			
$R^4$ : $-OH$	(3位)	1 : 1	NMR (42)
$R^{26}$ : $-O(CH_2)_3 N$ 	(1位)	結晶形: 白色粉末状	
参考例65の化合物			
$R^4$ : $-OH$	(3位)	1 : 1	NMR (43)
$R^{26}$ : $-O(CH_2)_2 N$ 	(1位)	結晶形: 淡褐色粉末状	

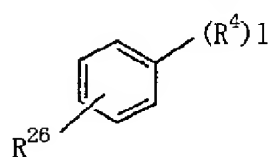
## 参考例66の化合物



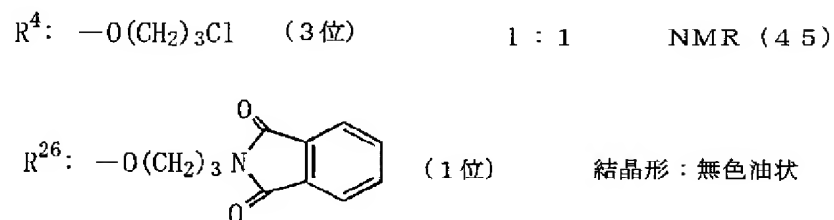
【0298】適当な出発原料を用い、参考例16と同様にして下記表15～表17に記載の各化合物を得た。

【0299】

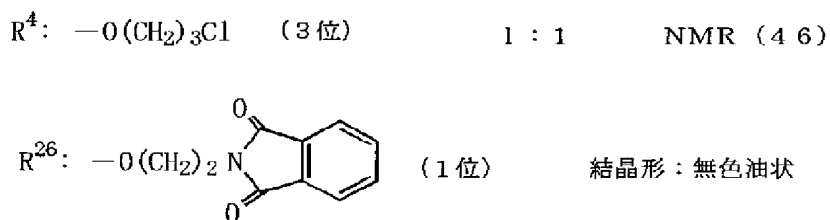
【表15】



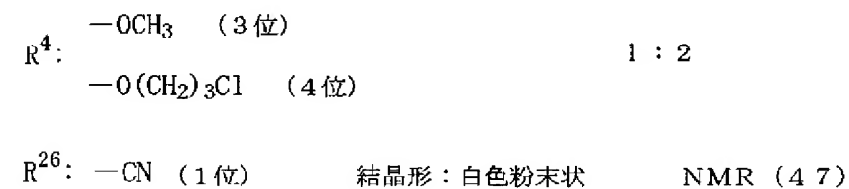
## 参考例67の化合物

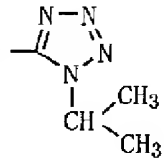



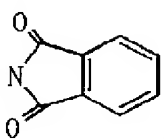
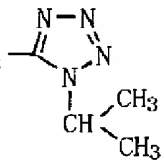
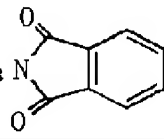
## 参考例68の化合物



## 参考例69の化合物



参考例70の化合物			
$R^4$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-(\text{CH}_2)_2\text{CONH}_2$	(1位)	NMR (48)	
参考例71の化合物			
$R^4$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	(3位)	1 : 1	
$R^{26}$ : $-\text{CO}_2\text{CH}_3$	(1位)	結晶形: 淡黄色油状	NMR (49)
参考例72の化合物			
$R^4$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	(4位)	1 : 1	NMR (50)
$R^{26}$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$	(1位)	結晶形: 淡黄色針状	
参考例73の化合物			
$R^4$ : $-\text{OCH}_2-$		(4位)	1 : 1 NMR (51)
$R^{26}$ : $-\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{N}$	(1位)	結晶形: 淡黄色粉末状	

参考例74の化合物			
$R^4$ :  (4位)	1 : 1	NMR (52)	
$R^{26}$ :  (1位)		結晶形: 白色粉末状	
参考例75の化合物			
$R^4$ :  (4位)	1 : 1		
$R^{26}$ :  (1位)		結晶形: 黄色油状	
参考例76の化合物			
$R^4$ : $-OCH_3$ (4位)	1 : 2	NMR (53)	
$-O(CH_2)_3Cl$ (3位)			
$R^{26}$ : $-NO_2$ (1位)		結晶形: 白色粉末状	

【0302】上記で得られる各参考例化合物のNMRスペクトルは、次の通りである。

【0303】NMR (1)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 4.05 (3H, s)、5.04 (1H, d,  $J=17Hz$ )、5.25 (3H, m)、6.0 (1H, m)、7.56 (1H, s)、7.98 (1H, s)。

【0304】NMR (2)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.0-1.3 (5H, m)、1.5-1.8 (5H, m)、1.9 (1H, m)、4.05 (3H, s)、4.42 (2H, d,  $J=7.5Hz$ )、7.56 (1H, s)、7.97 (1H, s)。

【0305】NMR (3)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 0.4-0.7 (4H, m)、1.35 (1H, m)、4.05 (3H, s)、4.51 (2H, d,  $J=7Hz$ )、7.6 (1H, s)、7.98 (1H, s)。

【0306】NMR (4)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.07 (3H, t,  $J=7Hz$ )、3.38 (2H, q,  $J=7Hz$ )、3.77 (2H, t,  $J=$

5Hz)、4.05 (3H, s)、4.75 (2H, t,  $J=5Hz$ )、7.73 (1H, s)、7.95 (1H, s)。

【0307】NMR (5)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 2.43 (3H, s)、4.04 (3H, s)、5.9 (2H, s)、6.29 (1H, s)、7.02 (1H, m)、7.2 (1H, brs)、7.35 (1H, d)、7.56 (1H, s)、7.99 (1H, s)。

【0308】NMR (6)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 1.4-1.7 (4H, m)、1.85 (2H, brs)、1.99 (2H, brs)、4.03 (3H, s)、5.14 (2H, s)、5.39 (1H, brs)、7.56 (1H, s)、7.97 (1H, s)。

【0309】NMR (7)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 4.02 (3H, s)、5.9 (2H, s)、7.0-7.5 (8H, m)、7.93 (1H, m)。

【0310】NMR (8)  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm: 4.07 (3H, s)、5.99 (2H,

s)、6.93(1H, m)、7.08(1H, m)、7.23(1H, m)、7.32(1H, dd,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $J=2\text{Hz}$ )、7.56(1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )、7.8(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

【0311】NMR(9) $^1\text{H}$ -NMR(DMSO- $d_6$ )  $\delta\text{ppm}$ : 3.92(3H, s)、5.91(2H, s)、7.1-7.4(6H, m)、7.85-7.9(2H, m)、8.26(1H, s)。

【0312】NMR(10) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 4.08(3H, s)、7.7(1H, s)、8.0(1H, s)、9.5(1H, br)。

【0313】NMR(11) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 7.68(1H, s)、7.97(1H, s)、9.76(1H, br)。

【0314】NMR(12) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 5.93(2H, s)、6.94-7.05(2H, m)、7.25-7.4(2H, m)、7.79(1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

【0315】NMR(13) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 4.74(2H, br)、5.89(2H, s)、7.0-7.1(2H, m)、7.25-7.35(3H, m)、7.65-7.75(2H, m)、7.95(1H, d,  $J=10.5\text{Hz}$ )。

【0316】NMR(14) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.4-1.7(2H, br)、1.9-2.1(2H, m)、2.29(3H, s)、2.4-2.7(10H, m)、3.80(2H, s)、4.00(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、6.85-6.9(2H, m)、7.15-7.25(2H, m)。

【0317】NMR(15) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.4-1.7(2H, br)、2.2-2.3(2H, m)、3.82(2H, s)、3.90-3.96(5H, m)、4.23(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、6.81(2H, s)、6.90(1H, s)、6.93(1H, s)、7.05(1H, s)。

【0318】NMR(16) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.7(6H, s)、3.98(2H, s)、7.51(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )、7.75(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ )。

【0319】NMR(17) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.34(6H, s)、2.74(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.08(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、6.75-7.0(3H, m)、7.22(1H, m)。

【0320】NMR(18) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.4-1.6(2H, br)、1.7-1.9(2H, m)、2.33(6H, s)、2.62(2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、2.7-2.8(4H, m)、4.0-4.1(2H, m)、6.7-6.

9(3H, m)、7.15-7.3(1H, m)。

【0321】NMR(19) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.33(3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、2.2-2.3(2H, m)、2.68(2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.88(2H, s)、3.98(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.11(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、6.75-6.85(2H, m)、6.9-7.1(2H, m)、7.2-7.4(2H, m)。

【0322】NMR(20) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.5-1.9(2H, br)、2.2-2.3(2H, m)、3.87(2H, s)、3.96(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.21(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、6.8-6.9(1H, m)、6.9-7.0(2H, m)、7.0-7.1(1H, m)、7.2-7.3(2H, m)、7.49(1H, s)。

【0323】NMR(21) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.4-1.7(2H, br)、2.2-2.3(2H, m)、3.81(2H, s)、3.90(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.19(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、6.8-7.0(3H, m)、7.06(1H, s)、7.2-7.3(2H, m)、7.47(1H, s)。

【0324】NMR(22) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.9-2.1(2H, m)、2.55(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、2.6-2.8(8H, m)、3.80(2H, s)、3.99(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、6.86(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.22(2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )。

【0325】NMR(23) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.49(2H, brs)、3.52(3H, s)、3.82(2H, s)、3.89(3H, s)、5.21(2H, s)、6.8-6.95(2H, m)、7.1(1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )。

【0326】NMR(24) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 1.9-2.0(2H, m)、2.15-2.3(2H, m)、2.91(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、3.89(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.04(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.18(2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、6.45-6.6(3H, m)、6.92(1H, s)、7.06(1H, s)、7.17(1H, t,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.47(1H, s)。

【0327】NMR(25) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta\text{ppm}$ : 2.1-2.25(2H, m)、3.08(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ )、3.89(2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、3.98(2H, t,  $J=5\text{Hz}$ )、4.19(2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、6.46-6.5(3H, m)、6.92(1H, s)、7.06(1H, s)、7.18(1H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、7.48(1H, s)。

【0328】NMR(26) $^1\text{H}$ -NMR( $\text{CDCl}_3$ )

$\delta$  ppm: 1.31 (2H, br)、1.85-2.0 (2H, m)、2.15-2.25 (2H, m)、2.91 (2H, t,  $J=7$ Hz)、3.85 (2H, t,  $J=6$ Hz)、4.00 (2H, t,  $J=6$ Hz)、4.18 (2H, t,  $J=7$ Hz)、6.7-6.9 (4H, m)、6.91 (1H, t,  $J=1$ Hz)、7.06 (1H, s)、7.47 (1H, s)。

【0329】NMR (27)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.63 (6H, d,  $J=6.7$ Hz)、1.67 (2H, br)、1.9-2.0 (2H, m)、2.91 (2H, t,  $J=7$ Hz)、4.00 (2H, t,  $J=6$ Hz)、4.9-5.0 (1H, m)、5.35 (2H, s)、6.8-6.95 (4H, m)。

【0330】NMR (28)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.58 (6H, d,  $J=6.5$ Hz)、1.9-2.1 (2H, m)、2.3-2.45 (2H, m)、2.9-3.1 (4H, m)、4.0-4.1 (4H, m)、4.5-4.7 (1H, m)、6.4-6.6 (3H, m)、7.15 (1H, t,  $J=8$ Hz)。

【0331】NMR (29)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.15-2.3 (4H, m)、3.8-3.95 (4H, m)、4.01 (2H, t,  $J=6$ Hz)、4.17 (2H, t,  $J=7$ Hz)、6.35-6.5 (3H, m)、6.92 (1H, s)、7.05-7.2 (2H, m)、7.48 (1H, s)、7.7-7.9 (4H, m)。

【0332】NMR (30)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.15-2.3 (2H, m)、3.87 (2H, t,  $J=5.5$ Hz)、4.0-4.3 (6H, m)、6.4-6.55 (3H, m)、6.91 (1H, s)、7.05 (1H, s)、7.14 (1H, t,  $J=8$ Hz)、7.46 (1H, s)、7.7-7.8 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0333】NMR (31)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.29 (3H, t,  $J=7.5$ Hz)、2.70 (2H, q,  $J=7.5$ Hz)、7.01 (1H, d,  $J=1.5$ Hz)、7.11 (1H, d,  $J=1.5$ Hz)、7.4-7.45 (2H, m)、7.75-7.85 (2H, m)。

【0334】NMR (32)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.30 (3H, t,  $J=7.5$ Hz)、2.73 (2H, q,  $J=7.5$ Hz)、7.05 (1H, d,  $J=1.5$ Hz)、7.12 (1H, d,  $J=1.5$ Hz)、7.45-7.55 (2H, m)、8.35-8.45 (2H, m)。

【0335】NMR (33)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.25-2.35 (2H, m)、3.91 (3H, s)、3.96 (2H, t,  $J=6$ Hz)、

4.23 (2H, t,  $J=6.5$ Hz)、6.82 (1H, d,  $J=8.5$ Hz)、6.92 (1H, s)、7.06 (1H, s)、7.10 (1H, d,  $J=2$ Hz)、7.24 (1H, dd,  $J=8.5$ Hz,  $J=2$ Hz)、7.47 (1H, s)。

【0336】NMR (34)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.9-2.1 (2H, m)、2.30 (3H, s)、2.4-2.7 (10H, m)、4.06 (2H, t,  $J=6$ Hz)、6.9-7.0 (2H, m)、7.55-7.65 (2H, m)。

【0337】NMR (35)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.40 (3H, t,  $J=7$ Hz)、2.23 (2H, m)、3.96 (2H, t,  $J=5.5$ Hz)、4.21 (2H, t,  $J=7$ Hz)、4.38 (2H, q,  $J=7$ Hz)、6.9-7.15 (3H, m)、7.3-7.75 (4H, m)。

【0338】NMR (36)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.2-2.4 (2H, m)、3.99 (2H, t,  $J=5.5$ Hz)、4.22 (2H, t,  $J=7$ Hz)、6.93 (1H, s)、7.09 (1H, s)、7.2-7.25 (1H, m)、7.4-7.5 (2H, m)、7.7-7.75 (1H, m)、7.8-7.9 (1H, m)。

【0339】NMR (37)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.91-2.02 (2H, m)、2.54 (2H, t,  $J=7$ Hz)、2.67-2.74 (8H, m)、4.05 (2H, t,  $J=6.5$ Hz)、6.9-7.0 (2H, m)、7.55-7.60 (2H, m)。

【0340】NMR (38)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.2-2.35 (2H, m)、3.95 (2H, t,  $J=5.5$ Hz)、4.20 (2H, t,  $J=6.5$ Hz)、6.9-7.0 (3H, m)、7.08 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.55-7.65 (2H, m)。

【0341】NMR (39)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.2-2.4 (2H, m)、3.97 (2H, t,  $J=5.5$ Hz)、4.29 (2H, t,  $J=6.5$ Hz)、6.85-7.0 (2H, m)、7.0-7.1 (2H, m)、7.5-7.65 (3H, m)。

【0342】NMR (40)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.32 (3H, t,  $J=7.5$ Hz)、2.2-2.35 (2H, m)、2.70 (2H, q,  $J=7.5$ Hz)、4.00 (2H, t,  $J=5.5$ Hz)、4.18 (2H, t,  $J=6.5$ Hz)、6.8-7.1 (4H, m)、7.5-7.65 (2H, m)。

【0343】NMR (41)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.1-2.2 (4H, m)、3.8-4.

0 (6H, m)、4.17 (2H, t,  $J=6.8$  Hz)、6.76 (4H, s)、6.9 (1H, d,  $J=1.2$  Hz)、7.06 (1H, s)、7.47 (1H, s)、7.7-7.75 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0344】NMR (42)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.1-2.2 (2H, m)、3.90 (2H, t,  $J=6.9$  Hz)、4.00 (2H, t,  $J=6.1$  Hz)、6.3-6.5 (3H, m)、7.07 (1H, t,  $J=8$  Hz)、7.7-7.9 (4H, m)。

【0345】NMR (43)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 4.0-4.3 (4H, m)、6.4-6.6 (3H, m)、7.0-7.2 (1H, m)、7.7-7.8 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0346】NMR (44)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.25-2.35 (2H, m)、4.0-4.05 (5H, m)、4.24 (2H, t,  $J=6.8$  Hz)、6.9-7.0 (2H, m)、7.07 (1H, s)、7.50 (1H, s)、7.70 (2H, d,  $J=2.6$  Hz)、7.94 (1H, dd,  $J=2.7$  Hz,  $J=9.0$  Hz)。

【0347】NMR (45)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.1-2.3 (4H, m)、3.73 (2H, t,  $J=6.5$  Hz)、3.85-4.1 (6H, m)、6.3-6.6 (3H, m)、7.12 (1H, t,  $J=8$  Hz)、7.65-7.75 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0348】NMR (46)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.15-2.3 (2H, m)、3.72 (2H, t,  $J=6.5$  Hz)、4.0-4.15 (4H, m)、4.21 (2H, t,  $J=5.5$  Hz)、6.4-6.5 (3H, m)、7.13 (1H, t,  $J=8.5$  Hz)、7.7-7.8 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0349】NMR (47)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.25-2.4 (2H, m)、3.77 (2H, t,  $J=6.5$  Hz)、3.88 (3H, s)、4.22 (2H, t,  $J=6$  Hz)、6.93 (1H, d,  $J=8.5$  Hz)、7.08 (1H, d,  $J=2$  Hz)、7.25-7.3 (1H, m)。

【0350】NMR (48)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.34 (6H, s)、2.52 (2H, t,  $J=7.5$  Hz)、2.73 (2H, t,  $J=5.5$  Hz)、2.94 (2H, t,  $J=7.5$  Hz)、4.05 (2H, t,  $J=5.5$  Hz)、5.40 (2H, br)、6.75-6.85 (4H, m)、7.19 (1H, t,  $J=8$  Hz)。

【0351】NMR (49)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.36 (6H, s)、2.76 (2H,

t,  $J=5.5$  Hz)、3.91 (3H, s)、4.12 (2H, t,  $J=5.5$  Hz)、7.13 (2H, d,  $J=8$  Hz,  $J=1.5$  Hz)、7.33 (1H, t,  $J=8$  Hz)、7.5-7.7 (2H, m)。

【0352】NMR (50)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.1-2.25 (4H, m)、3.73 (2H, t,  $J=6.5$  Hz)、3.7-4.1 (6H, m)、6.7-6.8 (4H, m)、7.7-7.75 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0353】NMR (51)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.62 (6H, d,  $J=6.5$  Hz)、2.1-2.2 (2H, m)、3.85-4.00 (4H, m)、4.90 (1H, septet,  $J=6.5$  Hz)、5.33 (2H, s)、6.7-6.8 (2H, m)、6.8-6.9 (2H, m)、7.7-7.75 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0354】NMR (52)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.1-2.2 (2H, m)、3.85-4.0 (4H, m)、5.00 (2H, s)、6.7-6.8 (2H, m)、6.8-6.9 (2H, m)、7.3-7.5 (5H, m)、7.65-7.75 (2H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0355】NMR (53)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.25-2.4 (2H, m)、3.79 (2H, t,  $J=6.3$  Hz)、3.96 (3H, s)、4.25 (2H, t,  $J=5.9$  Hz)、6.92 (1H, d,  $J=9.0$  Hz)、7.78 (1H, d,  $J=2.6$  Hz)、7.93 (1H, dd,  $J=2.6$  Hz,  $J=8.9$  Hz)。

#### 【0356】実施例1

メチル 1-ベンジル-6-クロロベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 2gのm-メトキシベンジルアミン 5ml 溶液を80℃で4時間攪拌した。酢酸エチルにて希釈後、10%塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液の順にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルより再結晶して、1.8gの1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-メトキシベンジルアミノカルボニル)ベンゾイミダゾールを得た。

【0357】白色粉末状

mp. 100~101℃。

#### 【0358】実施例2

水素化アルミニウムリチウム 1.3gのテトラヒドロフラン 200ml 溶液に攪拌下m-ヒドロキシベンジルアミン 12.3gを少量ずつ加えた後、50℃で2時間攪拌した。これにメチル 1-ベンジル-6-クロロベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート 5gを加え終夜加熱還流した。反応液に水 1ml、10%水酸化カリウム水溶液 1ml、水 3mlの順に加え、酢酸エチルで希釈後、セライト濾過し、濾液を10%塩酸、水、飽和炭

酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して4.6gの1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-ヒドロキシベンジルアミノカルボニル)ベンゾイミダゾールを得た。

【0359】淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.51 (2H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )、5.92 (2H, s)、6.71-6.8 (2H, m)、6.86 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )、7.1-7.4 (8H, m)、7.67 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )、8.15 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ )。

【0360】実施例3

3-[3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロボキシ]アニリン2.4gのトルエン50ml溶液に-20℃で2.0Mトリメチルアルミニウムn-ヘキサン5ml溶液を加え、同温度で20分間攪拌した。更に室温にて1時間攪拌した後、メチル 1-ベンジル-6-クロロベンゾイミダゾール-2-カルボキシレート2.95gを加え、100℃で3時間攪拌した。放冷後、10%塩酸を加えて酸性とし、析出する生成物を濾取し、これを炭酸水素ナトリウム水溶液に入れ、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を分取し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル-メタノール=97:3 v/v)にて精製後、1/2フマル酸塩とし、エタノールより再結晶して4.1gの1-ベンジル-6-クロロ-2-{[3-(2-エチル-1-イミダゾリル)プロボキシ]フェニルアミノカルボニル}ベンゾイミダゾール1/2フマル酸塩を得た。

【0361】無色針状晶

mp. 159~160℃。

【0362】実施例4

1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-クロロプロボキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール0.5gのアセトニトリル100ml溶液に沃化ナトリウム0.19g及びN, N'-トリメチルエレンジアミン0.44mlを加え、3日間加熱還流させた後、不溶物を濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、10%塩酸で抽出した。更にこれを10%水酸化カリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥、溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 10%メタノール-クロロホルム)にて精製後、フマル酸塩とし、エタノール/ジイソプロピルエーテルより再結晶し、0.3gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノ]プロボキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール2フマル酸塩を得た。

【0363】白色粉末状

mp. 178~182℃。

【0364】実施例5

1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-ヒドロキシベンジルアミノカルボニル)ベンゾイミダゾール3.8gのジメチルホルムアミド100ml溶液に炭酸カリウム3.4g及び1-ブromo-3-クロロプロパン1.9mlを加え、50~60℃で3時間攪拌後、反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム-メタノール=32:1 v/v)にて精製して、4.16gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-クロロプロボキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾールを得た。

【0365】淡黄色油状

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 2.15-2.25 (2H, m)、3.73 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ )、4.09 (2H, t,  $J=6\text{ Hz}$ )、4.60 (2H, d,  $J=6\text{ Hz}$ )、5.98 (2H, s)、6.8-7.0 (3H, m)、7.2-7.45 (8H, m)、7.66 (1H, d,  $J=8.5\text{ Hz}$ )、8.6 (1H, t,  $J=6\text{ Hz}$ )。

【0366】実施例6

1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-エトキシカルボニルプロボキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール0.75gにエタノール5ml及び10%水酸化カリウム水溶液1.6mlを加え、室温で1日攪拌した。反応液を10%塩酸で中和し、析出物を濾取、乾燥した。酢酸エチルで再結晶して0.37gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-カルボキシプロボキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾールを得た。

【0367】白色粉末状

mp. 166.5~170℃。

【0368】実施例7

1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(3-カルボキシプロボキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール0.5gのジメチルホルムアミド50ml溶液にN, N'-トリメチレンジアミン0.17ml、ジシクロヘキシルカルボジイミド278mg及びN-ヒドロキシコハク酸イミド156mgを加え、室温で2時間攪拌した。更に50~60℃で4時間攪拌し、冷後、濾過し、濾液に酢酸エチルを加え、10%塩酸で抽出した。これをアルカリ性にした後、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: クロロホルム-メタノール=97:3 v/v)にて精製後、塩酸塩とし0.09gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-[N-(2-ジメチルアミノエチル)-N-メチルアミノカルボニル]



メトキシ〕ベンジルアミノカルボニル〕ベンゾイミダゾール1塩酸塩を得た。

【0369】白色粉末状

mp. 116~117℃。

【0370】実施例8

1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-ニトロベンジルアミノカルボニル)ベンゾイミダゾール4.93gのエタノール100ml溶液に塩化第1錫9gを加え、3.5時間加熱還流撹拌した。エタノールを留去し、得られた残渣にクロロホルムを加え、アルカリ性とした後、セライト濾過し、濾液を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた結晶をクロロホルム-n-ヘキサンより再結晶して5.4gの1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-アミノベンジルアミノカルボニル)ベンゾイミダゾールを得た。

【0371】白色針状晶

mp. 132.4~133.0℃。

【0372】実施例9

1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(1-ピペラジニル)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール0.3g及びトリエチルアミン0.1mlのクロロホルム30ml溶液にアセチルクロリド0.05mlを0℃にて滴下し、室温にて1.5時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタンにて希釈し、水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。得られた残渣をジクロロメタン-n-ヘキサンより再結晶して、0.23gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾールを得た。

【0373】無色針状晶

mp. 211~212℃。

【0374】実施例10

1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(4-ブロモブチルアミノ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール0.5gのジメチルスルホキシド20ml溶液に水素化ナトリウム37mgを加え、1晩撹拌後、更に、水素化ナトリウム20mgを加え、50~60℃にて30分間撹拌後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2v/v)にて精製後、エタノール-塩酸にて塩酸塩とし、ジエチルエーテルより結晶化して0.11gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(2-オキソ-1-ピロリジニル)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール1塩酸塩を得た。

【0375】淡黄色粉末状

mp. 162~167℃。

【0376】実施例11

1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-アミノベンジル

アミノカルボニル)ベンゾイミダゾール0.5g及びビス(2-ブロモエチル)アミン1臭酸塩0.4gの0.18ml水溶液を100℃にて加熱し、これに水酸化カリウム0.1gの0.36ml水溶液を三回に分け、1時間毎に加え、合計8時間撹拌した。冷後、反応混合物をクロロホルム希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1v/v)にて精製後、塩酸塩とし、0.13gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(1-ピペラジニル)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール2塩酸塩を得た。

【0377】淡黄色不定形

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.1-3.5 (8H, m)、4.43 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.97 (2H, s)、6.8-7.1 (3H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、9.3-9.5 (1H, br)、9.6-9.7 (1H, m)。

【0378】実施例12

1-ベンジル-6-クロロ-2-(3-アミノベンジルアミノカルボニル)ベンゾイミダゾール0.4gに2,5-ジメチルテトラヒドロフラン0.17mlを加え、更にジオキサン5ml及び10%塩酸0.2mlを加え、1時間加熱還流撹拌した。加熱下溶媒を留去し、アルカリ性とした後、酢酸エチルにて抽出した。水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4v/v)にて精製後、エタノール-ジイソプロピルエーテルより再結晶して0.12gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[3-(1-ピロリル)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾールを得た。

【0379】白色針状晶

mp. 122.4~122.8℃。

【0380】実施例13

1-ベンジル-6-クロロ-2-[2-(3-カルボキシプロポキシ)ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾール4gの30mlテトラヒドロフラン溶液に窒素気流撹拌下、 $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$  (2M、テトラヒドロフラン溶液) 25mlを滴下し、滴下終了後、室温にて3時間撹拌した。反応終了後、反応液に10%塩酸を加え、酸性にし、1時間加熱還流した。テトラヒドロフランを留去後、10%水酸化カリウム水溶液にてアルカリ性とし、クロロホルムにて抽出した。水及び飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4→1:2)にて精製して、2.11gの1-ベンジル-6-クロロ-2-[2-(4-ヒドロキシブトキシ)

ベンジルアミノカルボニル]ベンゾイミダゾールを得た。

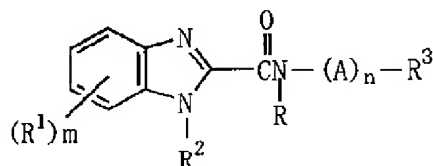
【0381】 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 1.8-2.1 (4H, m)、3.7-3.8 (2H, m)、4.12 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.64 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.97 (2H, s)、6.8-7.0 (2H, m)、7.1-7.4 (9H,

m)、7.68 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.2-8.4 (1H, m)。

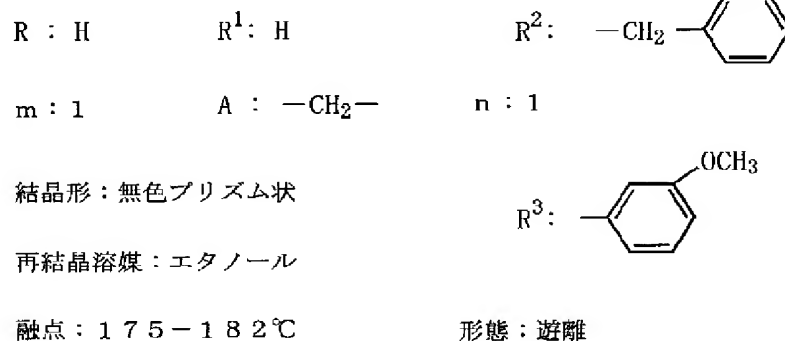
【0382】適当な出発原料を用い、実施例1、2又は3と同様にして下記表18~表51に記載の各化合物を得た。

【0383】

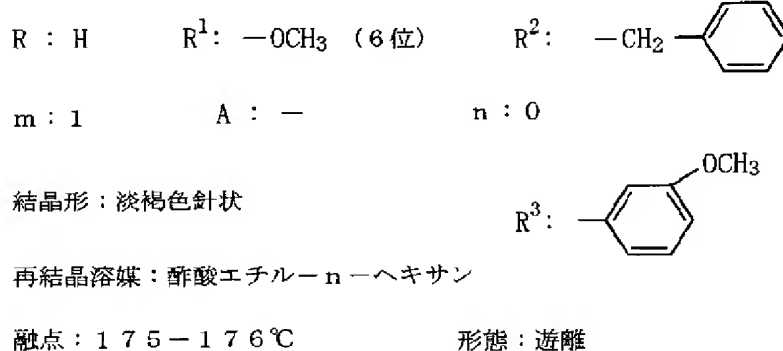
【表18】



実施例14の化合物



実施例15の化合物

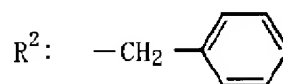


【0384】

【表19】

## 実施例16の化合物

R : H

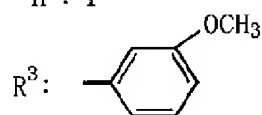
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A : —CH<sub>2</sub>—

n : 1

結晶形 : 白色粉末状



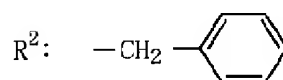
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル—ジイソプロピルエーテル

融点 : 100—101℃

形態 : 遊離

## 実施例17の化合物

R : H

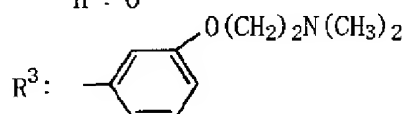
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A : —

n : 0

結晶形 : 無色粒状



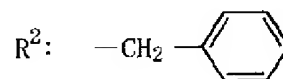
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル—ジイソプロピルエーテル

融点 : 175.5—177℃

形態 : 1.5フマル酸塩

## 実施例18の化合物

R : H

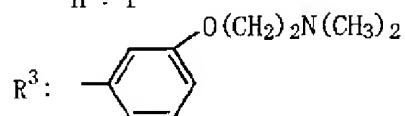
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A : —CH<sub>2</sub>—

n : 1

結晶形 : 白色粉末状



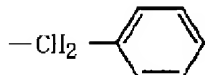
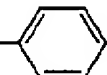
再結晶溶媒 : エタノール—ジエチルエーテル

融点 : 100—105℃

形態 : フマル酸塩

## 実施例19の化合物

R : H

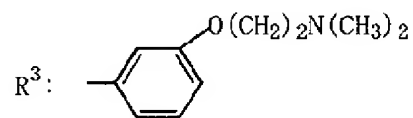
R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>:  —CH<sub>2</sub>—

m : 1

A : —(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—

n : 1

結晶形 : 白色粉末状



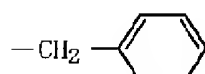
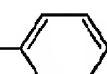
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル

融点 : 250℃ (分解)

形態 : 2塩酸塩

## 実施例20の化合物

R : H

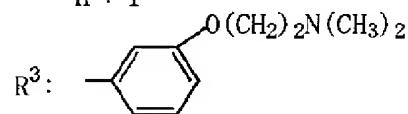
R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>:  —CH<sub>2</sub>—

m : 1

A : —(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>—

n : 1

結晶形 : 白色粉末状



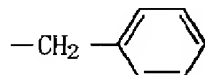
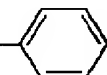
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル—n-ヘキサン

NMR (1)

形態 : 塩酸塩

## 実施例21の化合物

R : H

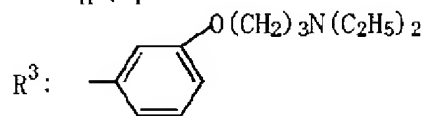
R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>:  —CH<sub>2</sub>—

m : 1

A : —(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>—

n : 1

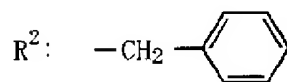
結晶形 : 白色不定形



NMR (2)

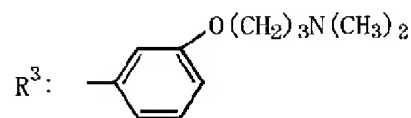
形態 : 塩酸塩

## 実施例22の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)m : 1      A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形 : 白色粉末状

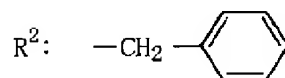


再結晶溶媒 : エタノール

融点 : 141-142℃

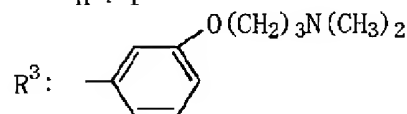
形態 : 1.5フマル酸塩

## 実施例23の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: -CONH<sub>2</sub> (6位)m : 1      A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形 : 白色粉末状

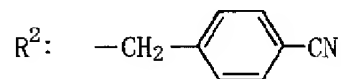


再結晶溶媒 : 酢酸エチル-クロロホルム

融点 : 157.5-159℃

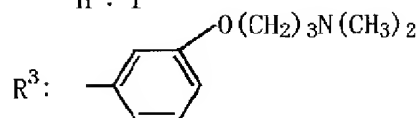
形態 : 遊離

## 実施例24の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (5位, 6位)m : 2      A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形 : 白色粉末状

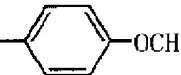


再結晶溶媒 : エタノール

融点 : 152-153℃

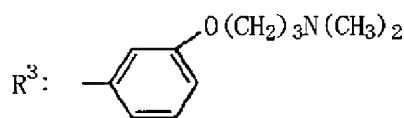
形態 : 1.5フマル酸塩

## 実施例25の化合物

$R: H$        $R^1: Cl$  (5位, 6位)       $R^2: -CH_2-$  

$m: 2$        $A: -CH_2-$        $n: 1$

結晶形: 白色粉末状




再結晶溶媒: イソプロピルアルコール

融点: 137-138℃

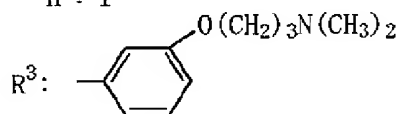
形態: 2フマル酸塩

## 実施例26の化合物

$R: H$        $R^1: Cl$  (6位)       $R^2: -CH_2-$  

$m: 1$        $A: -CH_2-$        $n: 1$

結晶形: 白色粉末状

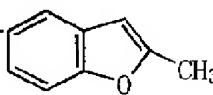


再結晶溶媒: イソプロピルアルコール

融点: 143-146℃

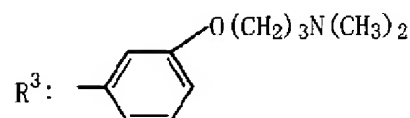
形態: シュウ酸塩

## 実施例27の化合物

$R: H$        $R^1: Cl$  (5位, 6位)       $R^3: -CH_2-$  

$m: 2$        $A: -CH_2-$        $n: 1$

結晶形: 白色粉末状



再結晶溶媒: エタノール

融点: 134-135℃

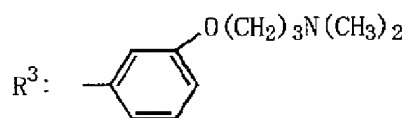
形態: フマル酸塩

## 実施例28の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (5位, 6位)      R<sup>2</sup>: -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>

m : 2      A : -CH<sub>2</sub>-      n : 1

結晶形: 淡褐色針状



再結晶溶媒: エタノール

融点: 154-155℃

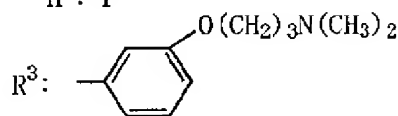
形態: フマル酸塩

## 実施例29の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (5位, 6位)      R<sup>2</sup>: -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

m : 2      A : -CH<sub>2</sub>-      n : 1

結晶形: 白色粉末状




再結晶溶媒: アセトニトリル

融点: 157-160℃

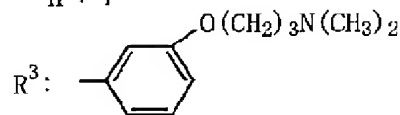
形態: フマル酸塩

## 実施例30の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (5位, 6位)      R<sup>2</sup>: -CH<sub>2</sub>-

m : 2      A : -CH<sub>2</sub>-      n : 1

結晶形: 白色粉末状



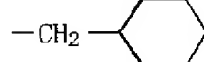
再結晶溶媒: アセトニトリル

融点: 179-183℃

形態: フマル酸塩

## 実施例31の化合物

R : H

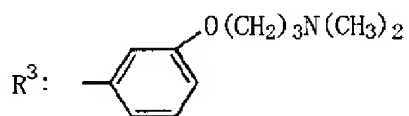
R<sup>1</sup>: Cl (5位, 6位)R<sup>2</sup>:  -CH<sub>2</sub>-

m : 2

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色粉末状



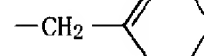
再結晶溶媒: エタノール

融点: 170-172℃

形態: フマル酸塩

## 実施例32の化合物

R : H

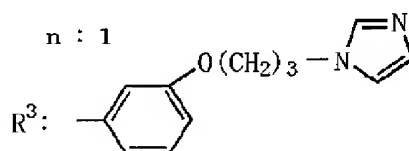
R<sup>1</sup>: Cl (5位, 6位)R<sup>2</sup>:  -CH<sub>2</sub>-

m : 2

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色粉末状



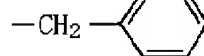
再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジイソプロピルエーテル

融点: 142-143℃

形態: 遊離

## 実施例33の化合物

R : H

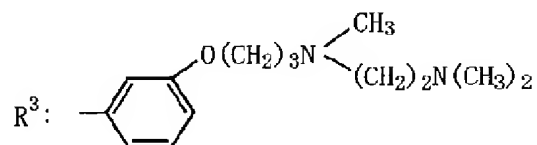
R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>:  -CH<sub>2</sub>-

m : 1

A : -

n : 0

結晶形: 白色粉末状



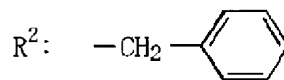
再結晶溶媒: エタノール

融点: 202-202.5℃

形態: 2フマル酸塩

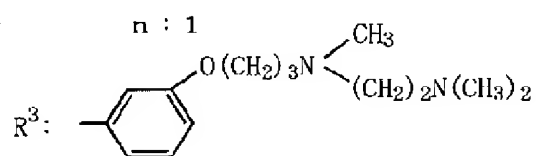


## 実施例34の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)m : 1      A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形 : 白色粉末状

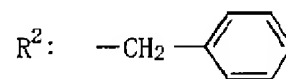


再結晶溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル

融点 : 178-182℃

形態 : 2フマル酸塩

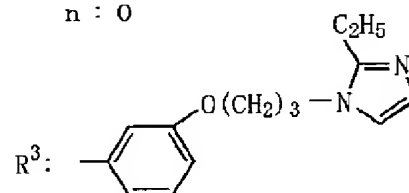
## 実施例35の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1      A : -

n : 0

結晶形 : 無色針状

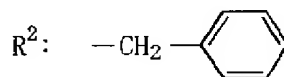


再結晶溶媒 : エタノール

融点 : 159-160℃

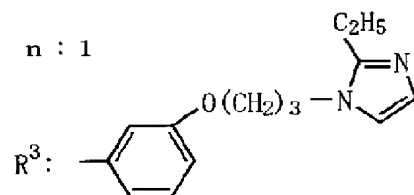
形態 : 0.5フマル酸塩

## 実施例36の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)m : 1      A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

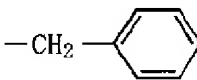
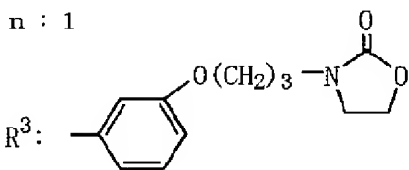
結晶形 : 無色針状



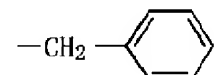
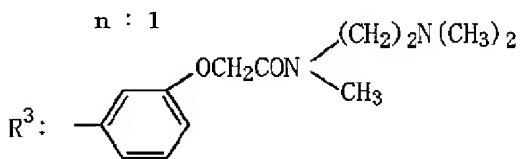
再結晶溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン

融点 : 131.5-132℃

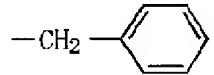
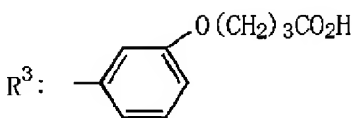
形態 : 遊離

実施例 37 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6 位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色粉末状	R <sup>3</sup> : 	
再結晶溶媒 : 酢酸エチル		
融点 : 148.5 - 149℃	形態 : 遊離	


---

実施例 38 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6 位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色粉末状	R <sup>3</sup> : 	
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル		
融点 : 116 - 117℃	形態 : 塩酸塩	

---

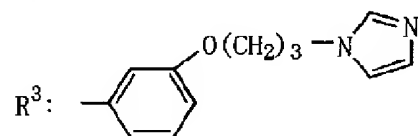
実施例 39 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6 位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色粉末状	R <sup>3</sup> : 	
再結晶溶媒 : 酢酸エチル		
融点 : 166.5 - 167.0℃	形態 : 遊離	

## 実施例40の化合物

$R : H$        $R^1 : Cl$  (6位)       $R^2 : -CH_2-$  

$m : 1$        $A : -$        $n : 0$

結晶形：無色針状




再結晶溶媒：メタノール-酢酸エチル

融点：173-174℃

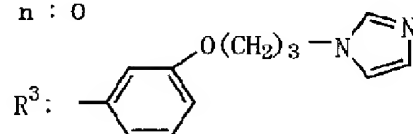
形態：遊離

## 実施例41の化合物

$R : H$        $R^1 : -CONH_2$  (6位)       $R^2 : -CH_2-$  

$m : 1$        $A : -$        $n : 0$

結晶形：淡黄色粉末状




再結晶溶媒：酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

融点：180-182℃

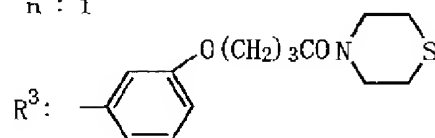
形態：遊離

## 実施例42の化合物

$R : H$        $R^1 : Cl$  (6位)       $R^2 : -CH_2-$  

$m : 1$        $A : -CH_2-$        $n : 1$

結晶形：無色針状



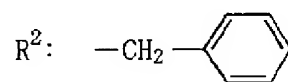
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：168-170℃

形態：遊離

## 実施例43の化合物

R : H

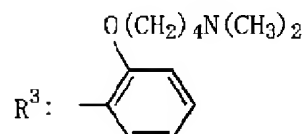
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 白色不定形

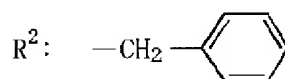


NMR (3)

形態 : 塩酸塩

## 実施例44の化合物

R : H

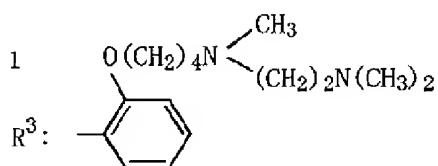
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 白色粉末状



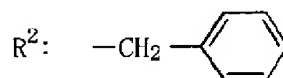
再結晶溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル

融点 : 162-163℃

形態 : 2フマル酸塩

## 実施例45の化合物

R : H

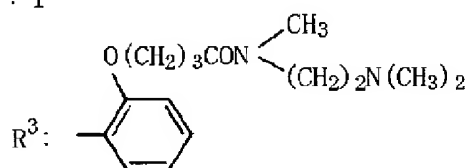
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 無色不定形

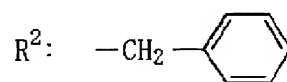


NMR (4)

形態 : 1,5マレイン酸塩

## 実施例46の化合物

R : H

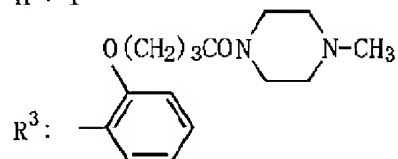
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 無色不定形

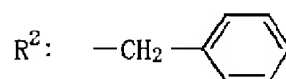


NMR (5)

形態 : フマル酸塩

## 実施例47の化合物

R : H

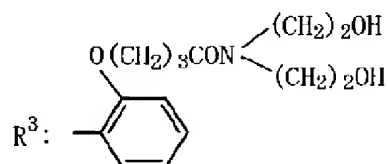
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 無色不定形

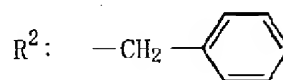


NMR (6)

形態 : 遊離

## 実施例48の化合物

R : H

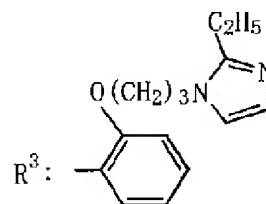
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 白色粉末状

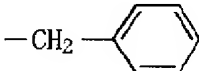


再結晶溶媒 : エタノール-ジイソプロピルエーテル

融点 : 180℃ (分解)

形態 : 2 フマル酸塩

## 実施例49の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)      R<sup>2</sup>: 

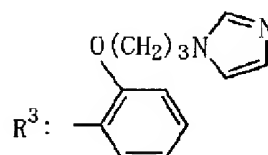
m : 1      A : -CH<sub>2</sub>-      n : 1

結晶形 : 白色粉末状

再結晶溶媒 : 酢酸エチル

融点 : 135-136℃

形態 : 遊離



## 実施例50の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)      R<sup>2</sup>: 

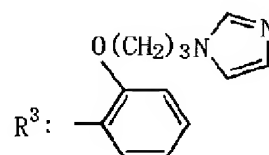
m : 1      A : -      n : 0

結晶形 : 淡黄色粉末状

再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

融点 : 165-166℃

形態 : 遊離



## 実施例51の化合物

R : H      R<sup>1</sup>: Cl (6位)      R<sup>2</sup>: 

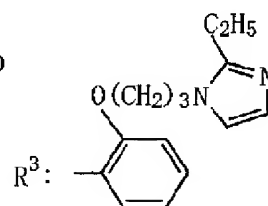
m : 1      A : -      n : 0

結晶形 : 淡黄色針状

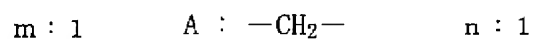
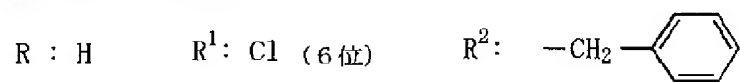
再結晶溶媒 : 酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル

融点 : 133-134℃

形態 : 遊離



## 実施例52の化合物

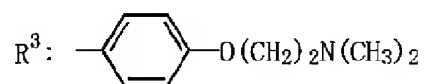


結晶形：白色粉末状

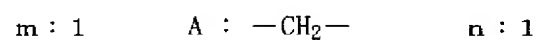
再結晶溶媒：ジエチルエーテル

融点：99-101℃

形態：塩酸塩



## 実施例53の化合物

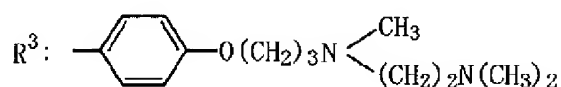


結晶形：白色粉末状

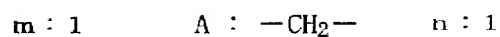
再結晶溶媒：エタノール

融点：88-90℃

形態：遊離



## 実施例54の化合物

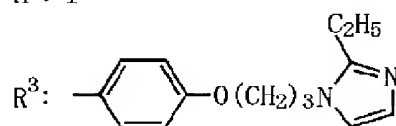


結晶形：無色粒状

再結晶溶媒：エタノール

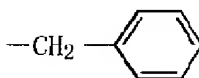
融点：59-61℃

形態：遊離



## 実施例55の化合物

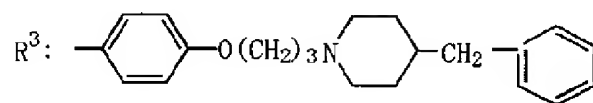
R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>: 

m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1



結晶形: 淡褐色針状

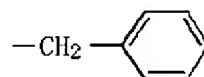
再結晶溶媒: エタノール-クロロホルム

融点: 136.5-137℃

形態: 遊離

## 実施例56の化合物

R : H

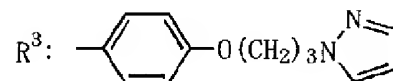
R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>: 

m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色粉末状



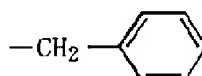
再結晶溶媒: 酢酸エチル-n-ヘキサン

融点: 113-114℃

形態: 遊離

## 実施例57の化合物

R : H

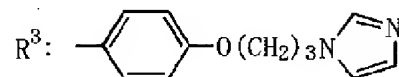
R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>: 

m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 淡褐色針状



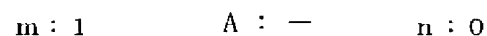
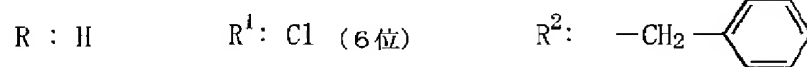
再結晶溶媒: エタノール

融点: 169-170℃

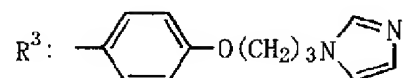
形態: 遊離



## 実施例58の化合物



結晶形：黄色針状

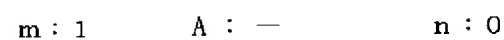


再結晶溶媒：酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル

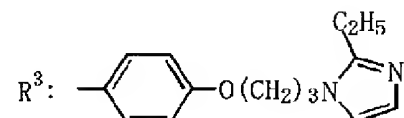
融点：168—169℃

形態：遊離

## 実施例59の化合物



結晶形：淡褐色粉末状

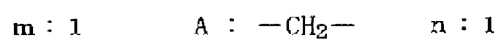


再結晶溶媒：メタノール

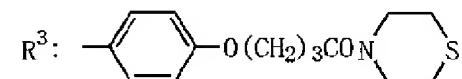
融点：124—126℃

形態：遊離

## 実施例60の化合物



結晶形：無色針状



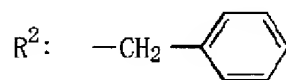
再結晶溶媒：酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル

融点：113—114℃

形態：遊離

## 実施例61の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A : —CH<sub>2</sub>—

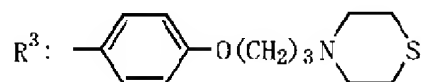
n : 1

結晶形: 淡桃色針状

再結晶溶媒: エタノール

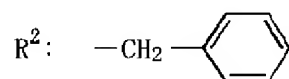
融点: 123-124℃

形態: 遊離



## 実施例62の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A : —CH<sub>2</sub>—

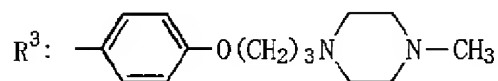
n : 1

結晶形: 白色鱗片状

再結晶溶媒: エタノール

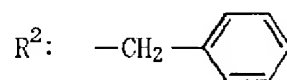
融点: 83-84℃

形態: 遊離



## 実施例63の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A : —CH<sub>2</sub>—

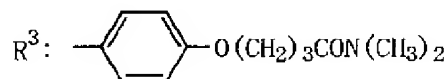
n : 1

結晶形: 淡黄色粉末状

再結晶溶媒: 酢酸エチル—n—ヘキサン

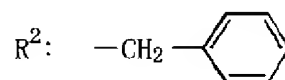
融点: 100-102℃

形態: 遊離



## 実施例64の化合物

R : H

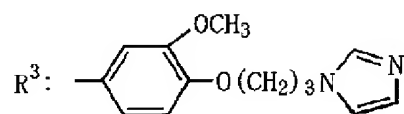
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形：無色針状



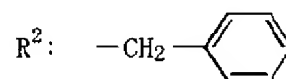
再結晶溶媒：エタノール-酢酸エチル

融点：151-152℃

形態：遊離

## 実施例65の化合物

R : H

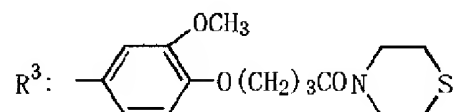
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形：白色粉末状



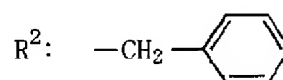
再結晶溶媒：ジクロロメタン-n-ヘキサン

融点：162-163℃

形態：遊離

## 実施例66の化合物

R : H

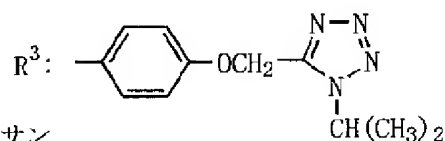
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-(CH_2)_3O-$ 

n : 1

結晶形：無色針状



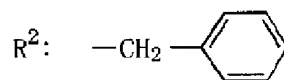
再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン

融点：154-155℃

形態：遊離

## 実施例67の化合物

R : H

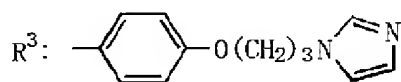
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-(CH_2)_3O-$ 

n : 1

結晶形: 無色針状

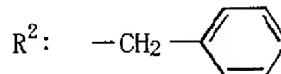
再結晶溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン

融点: 152-153℃

形態: 遊離

## 実施例68の化合物

R : H

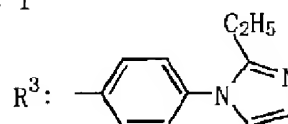
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形: 淡黄色針状

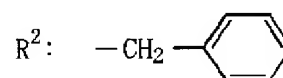
再結晶溶媒: エタノール-*n*-ヘキサン

融点: 175-176℃

形態: 遊離

## 実施例69の化合物

R : H

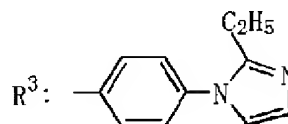
R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

A :  $-$ 

n : 0

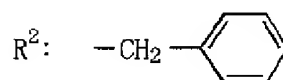
結晶形: 無色針状

再結晶溶媒: 酢酸エチル-*n*-ヘキサン

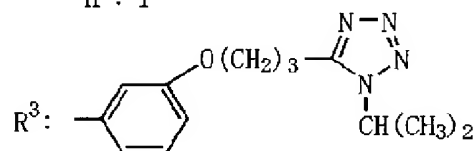
融点: 184-184.5℃

形態: 遊離

## 実施例70の化合物

R : H                      R<sup>1</sup>: Cl (6位)m : 1                      A : —(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O—                      n : 1

結晶形：白色粉末状

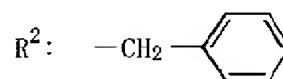


再結晶溶媒：酢酸エチル—n—ヘキサン

融点：125—127℃

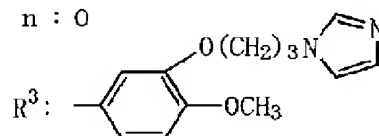
形態：遊離

## 実施例71の化合物

R : H                      R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1                      A : —                      n : 0

結晶形：淡黄色針状

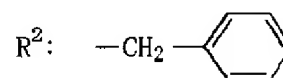


再結晶溶媒：酢酸エチル—ジイソプロピルエーテル

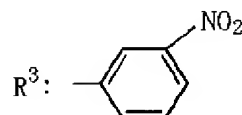
融点：158—159℃

形態：遊離

## 実施例72の化合物

R : H                      R<sup>1</sup>: Cl (6位)m : 1                      A : —CH<sub>2</sub>—                      n : 1

結晶形：白色針状

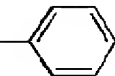


再結晶溶媒：クロロホルム—ジイソプロピルエーテル

融点：156—157℃

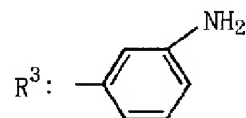
形態：遊離

## 実施例73の化合物

$R: H$                        $R^1: Cl$  (6位)                       $R^2: -CH_2-$  

$m: 1$                        $A: -CH_2-$                        $n: 1$

結晶形: 白色針状

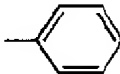


再結晶溶媒: クロロホルム-*n*-ヘキサン

融点: 132.5-133°C

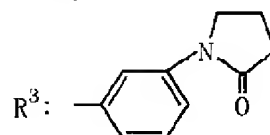
形態: 遊離

## 実施例74の化合物

$R: H$                        $R^1: Cl$  (6位)                       $R^2: -CH_2-$  

$m: 1$                        $A: -CH_2-$                        $n: 1$

結晶形: 淡黄色粉末状

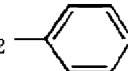


再結晶溶媒: ジエチルエーテル

融点: 162-167°C

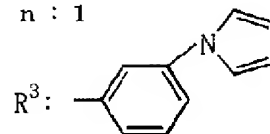
形態: 塩酸塩

## 実施例75の化合物

$R: H$                        $R^1: Cl$  (6位)                       $R^2: -CH_2-$  

$m: 1$                        $A: -CH_2-$                        $n: 1$

結晶形: 無色針状



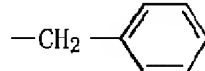
再結晶溶媒: エタノール-ジイソプロピルエーテル

融点: 122.5-123°C

形態: 遊離

## 実施例76の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>: 

m : 1

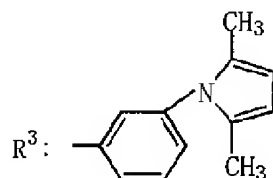
A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 褐色油状

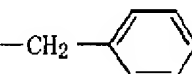
NMR (7)

形態: 遊離



## 実施例77の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>: 

m : 1

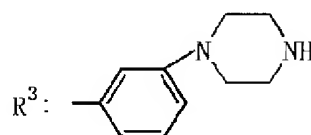
A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 淡黄色不定形

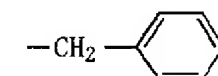
NMR (8)

形態: 2塩酸塩



## 実施例78の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)R<sup>2</sup>: 

m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

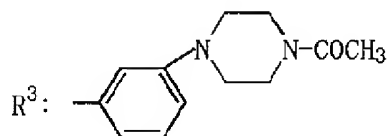
n : 1

結晶形: 無色針状

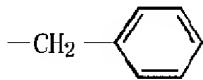
融点: 211-212℃

再結晶溶媒: ジクロロメタン-n-ヘキサン

形態: 遊離



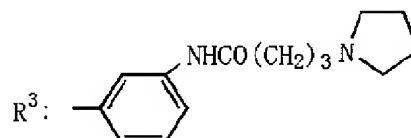
## 実施例79の化合物

R : H                      R<sup>1</sup>: Cl (6位)                      R<sup>2</sup>: 

m : 1                      A : -CH<sub>2</sub>-                      n : 1

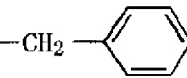
結晶形 : 無色不定形

NMR (9)



形態 : 2塩酸塩

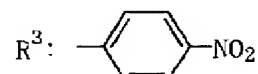
## 実施例80の化合物

R : H                      R<sup>1</sup>: Cl (6位)                      R<sup>2</sup>: 

m : 1                      A : -CH<sub>2</sub>-                      n : 1

結晶形 : 淡黄色針状

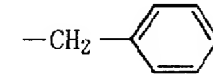
再結晶溶媒 : 酢酸エチル-n-ヘキサン



融点 : 150-151℃

形態 : 遊離

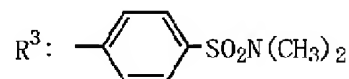
## 実施例81の化合物

R : H                      R<sup>1</sup>: Cl (6位)                      R<sup>2</sup>: 

m : 1                      A : -CH<sub>2</sub>-                      n : 1

結晶形 : 白色粉末状

再結晶溶媒 : 酢酸エチル

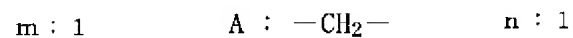
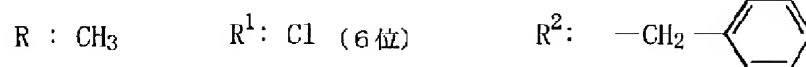


融点 : 183-184℃

形態 : 遊離



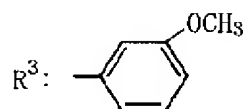
## 実施例 8 2 の化合物



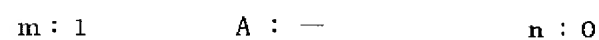
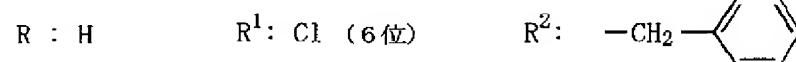
結晶形：白色不定形

NMR (10)

形態：塩酸塩



## 実施例 8 3 の化合物

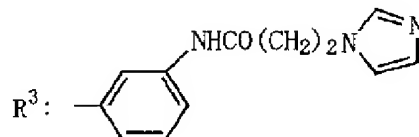


結晶形：褐色粉末状

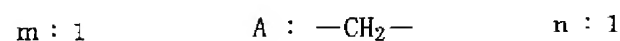
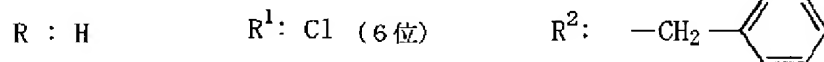
融点：220-221℃

再結晶溶媒：メタノール-クロロホルム

形態：遊離



## 実施例 8 4 の化合物

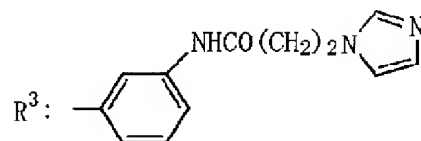


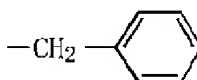
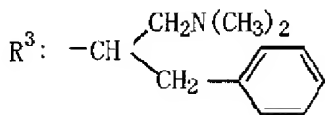
結晶形：白色粉末状

融点：186-187℃

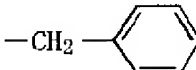
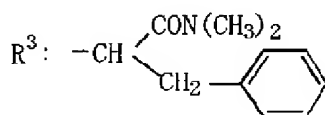
再結晶溶媒：エタノール-ジイソプロピルエーテル

形態：遊離

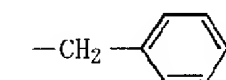
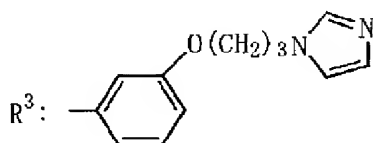


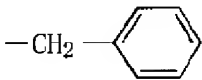
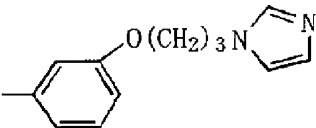
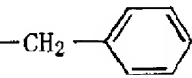
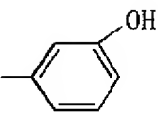
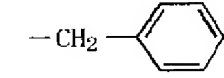
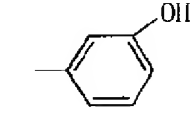
実施例 85 の化合物			
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 	
m : 1	A : —	n : 0	
結晶形 : 淡褐色粉末状	R <sup>3</sup> : 		
融点 : 144—147℃			
再結晶溶媒 : ジエチルエーテル—ジイソプロピルエーテル	形態 : 遊離		

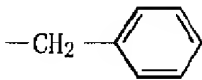
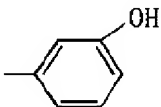
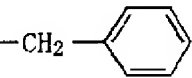
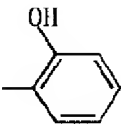
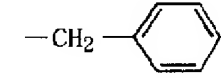
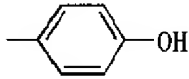
---

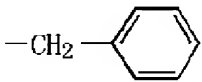
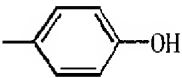
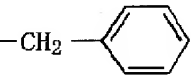
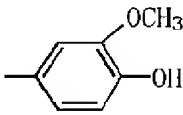
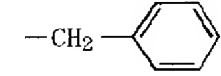
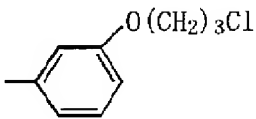
実施例 86 の化合物			
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 	
m : 1	A : —	n : 0	
結晶形 : 白色粉末状	R <sup>3</sup> : 		
融点 : 173—174℃			
再結晶溶媒 : 酢酸エチル—n-ヘキサン	形態 : 遊離		

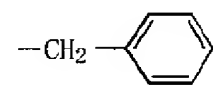
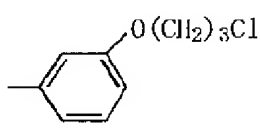
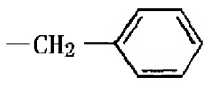
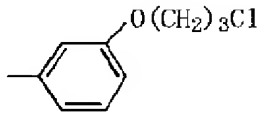
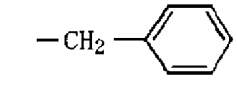
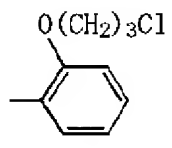
---

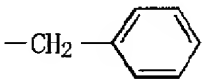
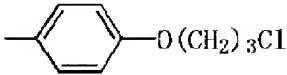
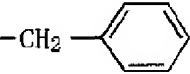
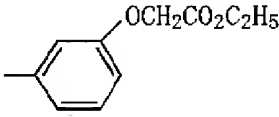
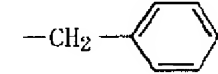
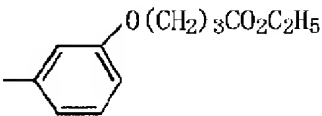
実施例 87 の化合物			
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 	
m : 1	A : —(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> O—	n : 1	
結晶形 : 淡黄色粉末状	R <sup>3</sup> : 		
融点 : 124—125℃			
再結晶溶媒 : エタノール—ジイソプロピルエーテル	形態 : 遊離		

実施例88の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O—	n : 1
結晶形: 淡褐色粉末状		
融点: 149-150℃	R <sup>3</sup> : 	
再結晶溶媒: 酢酸エチル—n—ヘキサン		形態: 遊離
実施例89の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —	n : 0
結晶形: 白色粉末状		
NMR (11)	R <sup>3</sup> : 	
形態: 遊離		
実施例90の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	n : 1
結晶形: 白色固体		
NMR (12)	R <sup>3</sup> : 	
形態: 遊離		

実施例 9 1 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色粉末状		R <sup>3</sup> : 
NMR (13)		
形態 : 遊離		
実施例 9 2 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -	n : 0
結晶形 : 白色固体		R <sup>3</sup> : 
NMR (14)		
形態 : 遊離		
実施例 9 3 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色粉末状		R <sup>3</sup> : 
NMR (15)		
形態 : 遊離		

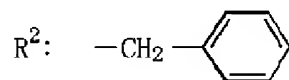
実施例94の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —	n : 0
結晶形 : 褐色固体		
NMR (16)		R <sup>3</sup> : 
形態 : 遊離		
実施例95の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —CH <sub>2</sub> —	n : 1
結晶形 : 白色粉末状		
NMR (17)		R <sup>3</sup> : 
形態 : 遊離		
実施例96の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> —	n : 1
結晶形 : 黄色油状		
NMR (18)		R <sup>3</sup> : 
形態 : 遊離		

実施例 97 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —	n : 0
結晶形 : 白色粉末状		
NMR (19)	R <sup>3</sup> : 	
形態 : 遊離		
実施例 98 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —CH <sub>2</sub> —	n : 1
結晶形 : 白色固体		
NMR (20)	R <sup>3</sup> : 	
形態 : 遊離		
実施例 99 の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : —	n : 0
結晶形 : 黄色粉末状		
NMR (21)	R <sup>3</sup> : 	
形態 : 遊離		

実施例100の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色固体		
NMR (22)		R <sup>3</sup> : 
形態 : 遊離		
実施例101の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 白色固体		
NMR (23)		R <sup>3</sup> : 
形態 : 遊離		
実施例102の化合物		
R : H	R <sup>1</sup> : Cl (6位)	R <sup>2</sup> : 
m : 1	A : -CH <sub>2</sub> -	n : 1
結晶形 : 無色油状		
NMR (24)		R <sup>3</sup> : 
形態 : 遊離		

## 実施例103の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

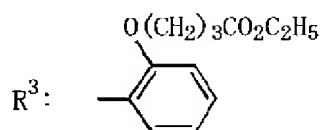
A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 黄色油状

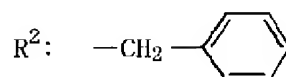
NMR (25)

形態: 遊離



## 実施例104の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

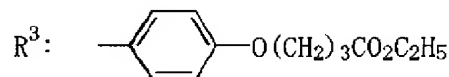
A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色粉末状

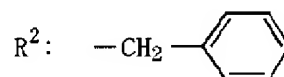
NMR (26)

形態: 遊離



## 実施例105の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

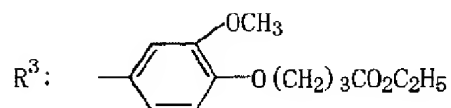
A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色固体

NMR (27)

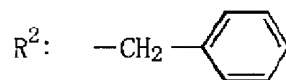
形態: 遊離





## 実施例106の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

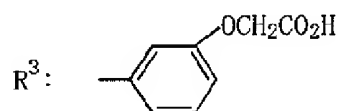
m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色固体

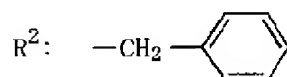
NMR (28)



形態: 遊離

## 実施例107の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

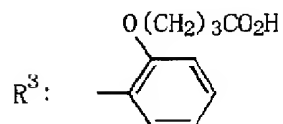
m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色固体

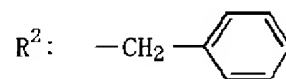
NMR (29)



形態: 遊離

## 実施例108の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

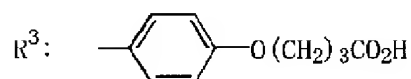
m : 1

A : -CH<sub>2</sub>-

n : 1

結晶形: 白色粉末状

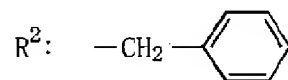
NMR (30)



形態: 遊離

## 実施例109の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

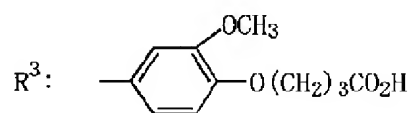
m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 白色粉末状

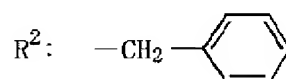
NMR (31)



形態 : 遊離

## 実施例110の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

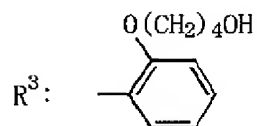
m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 白色固体

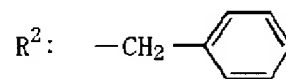
NMR (32)



形態 : 遊離

## 実施例111の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

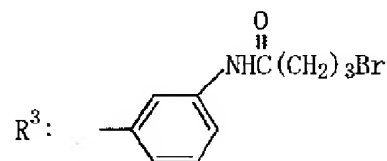
m : 1

A :  $-CH_2-$ 

n : 1

結晶形 : 白色固体

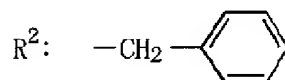
NMR (33)



形態 : 遊離

## 実施例112の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

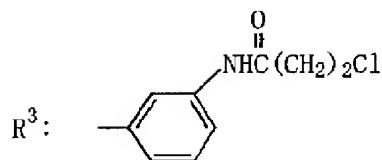
A : —

n : 0

結晶形：褐色粉末状

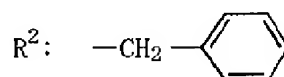
NMR (34)

形態：遊離



## 実施例113の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

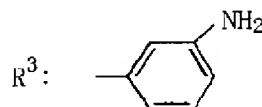
A : —

n : 0

結晶形：褐色粉末状

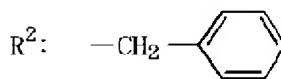
NMR (35)

形態：遊離



## 実施例114の化合物

R : H

R<sup>1</sup>: Cl (6位)

m : 1

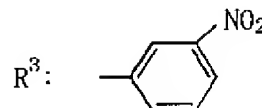
A : —

n : 0

結晶形：褐色粉末状

NMR (36)

形態：遊離



【0417】上記で得られる各実施例化合物のNMRスペクトルは、次の通りである。

【0418】NMR (1) <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.2-1.3 (2H, m)、1.8-1.9 (2H, m)、2.5-2.7 (2H, m)、2.84 (6H, s)、3.4-3.6 (2H, m)、4.2-4.4 (2H, m)、5.97 (2H, s)、6.8-6.9 (3H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.7-7.9 (2H, m)。

【0419】NMR (2) <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 1.1-1.3 (6H, m)、2.0-2.2 (2H, m)、2.8-2.9 (2H, m)、3.0-3.2 (6H, m)、3.4-3.6 (2H, m)、4.0-4.1 (2H, m)、5.96 (2H, s)、6.8-6.9 (3H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、9.1-9.2 (1H, m)。

【0420】NMR (3) <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.7-1.9 (4H, m)、2.73 (2H, d,  $J=5$ Hz)、3.0-3.2 (2H, m)、4.0-4.1 (2H, m)、4.4-4.6 (2H, m)、5.97 (2H, s)、6.8-7.1 (2H, m)、7.1-7.4 (8H, m)、7.8-7.9 (2H, m)、9.4-9.5 (1H, m)。

【0421】NMR (4)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.9-2.1 (2H, m)、2.24及び2.47 (計6H, 各s)、2.5-2.6 (2H, m)、2.75 (2H, t,  $J=6.5$ Hz)、2.81及び2.92 (計3H, 各s)、3.3-3.55 (2H, m)、4.04 (2H, t,  $J=6$ Hz)、4.48 (2H, d,  $J=6$ Hz)、5.97 (2H, s)、6.59 (3H, s)、6.87 (1H, t,  $J=7.5$ Hz)、6.98 (1H, d,  $J=8$ Hz)、7.15-7.4 (8H, m)、7.79 (1H, d,  $J=8.5$ Hz)、7.86 (1H, d,  $J=1.5$ Hz)、9.3-9.4 (1H, m)。

【0422】NMR (5)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.9-2.1 (2H, m)、2.14 (3H, s)、2.2-2.3 (4H, m)、3.2-3.6 (6H, m)、4.0-4.1 (2H, m)、4.4-4.5 (2H, m)、5.97 (2H, s)、6.62 (2H, s)、6.8-7.1 (2H, m)、7.1-7.4 (8H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、9.3-9.4 (1H, m)。

【0423】NMR (6)  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.1-2.3 (2H, m)、2.7-2.8 (2H, t,  $J=7$ Hz)、3.4-3.6 (4H, m)、3.7-3.9 (4H, m)、4.1-4.2 (2H, m)、4.66 (2H, d,  $J=6$ Hz)、5.96 (2H, s)、6.8-7.0 (2H, m)、7.1-7.4 (9H, m)、7.66 (1H, d,  $J=8.5$ Hz)、8.1-8.2 (1H, m)。

【0424】NMR (7)  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 2.02 (6H, s)、4.69 (2H, d,  $J=6$ Hz)、5.89 (2H, s)、5.98 (2H, s)、7.1-7.5 (11H, m)、7.6-7.7 (1H, m)、8.1-8.2 (1H, m)。

【0425】NMR (8)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.1-3.5 (8H, m)、4.43 (2H, d,  $J=6$ Hz)、5.97 (2H, s)、6.8-7.1 (3H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、9.3-9.5 (1H, br)、9.6-9.7 (1H, m)。

【0426】NMR (9)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 1.8-2.1 (6H, m)、2.4-2.5 (2H, m)、2.9-3.1 (2H, m)、3.1-3.2 (2H, m)、3.4-3.6 (2H, m)、4.4-4.5 (2H, m)、5.98 (2H,

s)、7.0-7.1 (1H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.5-7.6 (2H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、9.6-9.7 (1H, m)、10.11 (1H, s)。

【0427】NMR (10)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.89及び2.90 (計3H, 各s)、3.70及び3.72 (計3H, 各s)、4.61及び4.66 (計2H, 各s)、5.61 (2H, s)、6.7-6.9 (3H, m)、7.1-7.4 (7H, m)、7.7-7.9 (2H, m)。

【0428】NMR (11)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 5.98 (2H, s)、6.5-6.6 (1H, m)、7.1-7.43 (9H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0429】NMR (12)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 2.76 (2H, t,  $J=7$ Hz)、3.4-3.55 (2H, m)、5.96 (2H, s)、6.6-6.7 (3H, m)、7.05 (1H, t,  $J=9$ Hz)、7.15-7.4 (6H, m)、7.75-7.8 (2H, m)、9.12 (1H, t,  $J=6$ Hz)。

【0430】NMR (13)  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.54 (2H, d,  $J=6$ Hz)、5.96 (2H, s)、6.35 (1H, s)、6.7-6.8 (2H, m)、6.86 (1H, d,  $J=8$ Hz)、7.1-7.4 (8H, m)、7.67 (1H, d,  $J=8.5$ Hz)、8.05 (1H, t,  $J=6$ Hz)。

【0431】NMR (14)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 6.06 (2H, s)、6.8-7.1 (3H, m)、7.2-7.45 (6H, m)、7.85-7.95 (2H, m)、8.21 (1H, d,  $J=8$ Hz)、10.15 (1H, s)。

【0432】NMR (15)  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm: 4.53 (2H, d,  $J=6$ Hz)、5.99 (2H, s)、6.33 (1H, s)、6.73 (2H, d,  $J=8.5$ Hz)、7.15-7.4 (9H, m)、7.67 (1H, d,  $J=8.5$ Hz)、7.9-8.0 (1H, m)。

【0433】NMR (16)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 5.99 (2H, s)、6.75 (2H, d,  $J=9$ Hz)、7.2-7.45 (6H, m)、7.64 (2H, d,  $J=9$ Hz)、7.8-7.9 (2H, m)、9.35 (1H, s)。

【0434】NMR (17)  $^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 3.71 (3H, s)、4.36 (2H, d,  $J=6.5$ Hz)、5.97 (2H, s)、6.71 (2H, s)、6.94 (1H, s)、7.2-7.4 (6H, m)、7.77 (1H, d,  $J=8.5$ Hz)、7.85 (1H, d,  $J=2$ Hz)、9.5-9.6 (1H, m)。

【0435】NMR (18)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.1-2.4 (4H, m)、2.91 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、3.7-3.8 (2H, m)、4.1-4.2 (2H, m)、5.96 (2H, s)、6.8-6.9 (3H, m)、7.1-7.5 (8H, m)、7.66 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.75-7.85 (1H, m)。

【0436】NMR (19)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.2-2.4 (2H, m)、3.75 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.14 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、6.01 (2H, s)、6.7-6.8 (1H, m)、7.2-7.5 (10H, m)、7.73 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、9.6 (1H, s)。

【0437】NMR (20)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.15-2.25 (2H, m)、3.73 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.09 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.60 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.98 (2H, s)、6.8-7.0 (3H, m)、7.2-7.45 (8H, m)、7.66 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.06 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ )。

【0438】NMR (21)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.4-2.5 (2H, m)、3.99 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.28 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、6.03 (2H, s)、6.95-7.15 (3H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.75 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.44 (1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ )。

【0439】NMR (22)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 2.2-2.4 (2H, m)、3.74 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.11 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.56 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.98 (2H, s)、6.87 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.2-7.5 (9H, m)、7.65 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.9-8.1 (1H, m)。

【0440】NMR (23)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.28 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、4.23 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )、4.55-4.65 (4H, m)、5.98 (2H, s)、6.8-7.0 (3H, m)、7.2-7.4 (9H, m)、7.66 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )、8.0-8.1 (1H, m)。

【0441】NMR (24)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.24 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、2.0-2.2 (2H, m)、2.50 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.99 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.13 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )、4.6 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.99 (2H, s)、6.8-7.0 (3H, m)、7.2-7.5 (8H, m)、7.66 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.0-8.1 (1H, m)。

【0442】NMR (25)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.21 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、2.1-2.3 (2H, m)、2.62 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、4.0-4.2 (4H, m)、4.64 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )、5.98 (2H, s)、6.8-7.0 (2H, m)、7.1-7.4 (9H, m)、7.69 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ )、8.2-8.3 (1H, m)。

【0443】NMR (26)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.26 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、2.1-2.2 (2H, m)、2.51 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.99 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.14 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ )、4.55 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.98 (2H, s)、6.8-6.9 (2H, m)、7.1-7.4 (9H, m)、7.64 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.9-8.1 (1H, m)。

【0444】NMR (27)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  
 $\delta$  ppm: 1.25 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、2.1-2.25 (2H, m)、2.53 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.82 (3H, s)、4.0-4.2 (4H, m)、4.55 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.99 (2H, s)、6.8-6.9 (3H, m)、7.1-7.4 (7H, m)、7.66 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.9-8.1 (1H, m)。

【0445】NMR (28)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  ppm: 4.11 (2H, s)、4.35-4.45 (2H, m)、5.96 (2H, s)、6.6-6.85 (3H, m)、7.1-7.4 (7H, m)、7.77 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.83 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ )、9.63 (1H, t,  $J=6\text{Hz}$ )。

【0446】NMR (29)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  ppm: 1.9-2.1 (2H, m)、2.36 (2H, t,  $J=7\text{Hz}$ )、4.01 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.4-4.5 (2H, m)、5.96 (2H, s)、6.8-7.0 (2H, m)、7.1-7.4 (8H, m)、7.75-7.9 (2H, m)、9.3-9.4 (1H, m)。

【0447】NMR (30)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  ppm: 1.85-2.0 (2H, m)、2.36 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.95 (2H, t,  $J=6\text{Hz}$ )、4.39 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ )、5.96 (2H, s)、6.86 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、7.1-7.4 (8H, m)、7.75-7.85 (2H, m)、9.5-9.6 (1H, m)。

【0448】NMR (31)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  
 $\delta$  ppm: 1.8-2.0 (2H, m)、2.37 (2H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ )、3.71 (3H,

s)、3.93 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、4.4 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.97 (2H, s)、6.8-7.1 (3H, m)、7.1-7.4 (6H, m)、7.7-7.9 (2H, m)、9.5-9.6 (1H, m)。

【0449】NMR (32)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 1.8-2.1 (4H, m)、3.7-3.8 (2H, m)、4.12 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ )、4.64 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.97 (2H, s)、6.8-7.0 (2H, m)、7.1-7.4 (9H, m)、7.68 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.2-8.4 (1H, m)。

【0450】NMR (33)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 2.1-2.4 (2H, m)、2.5-2.6 (2H, m)、3.5-3.7 (2H, m)、4.60 (2H, d,  $J=6\text{Hz}$ )、5.97 (2H, s)、7.0-7.6 (11H, m)、7.67 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ )、8.1-8.3 (1H, m)。

【0451】NMR (34)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 2.82 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、3.88 (2H, t,  $J=6.5\text{Hz}$ )、5.99 (2H, s)、7.2-7.6 (9H, m)、7.8-8.0 (2H, m)、8.24 (1H, s)、10.14 (1H, s)。

【0452】NMR (35)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 5.14 (2H, s)、5.98 (2H, s)、6.3-6.4 (1H, m)、6.85-7.1 (2H, m)、7.2-7.4 (7H, m)、7.8-7.9 (2H, m)。

【0453】NMR (36)  $^1\text{H}$ -NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta_{\text{ppm}}$ : 6.01 (2H, s)、7.2-7.5 (7H, m)、7.67 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ )、7.8-7.9 (2H, m)、8.0-8.1 (1H, m)、8.2-8.3 (1H, m)、8.9-9.0 (1H, m)。

#### 【0454】薬理試験

##### (1) cGMP PDE阻害作用の測定

ヒト血小板からのPDEの分離精製、PDE阻害活性の測定は日高らの方法 (Biochimica et Biophysica Acta, 429巻(1976)485-497頁) により行った。即ち、健康成人より得た血小板を洗浄後、トリス-緩衝液で浮遊、遠心後その上清をDEAE-セルロースにアプライし、酢酸ナトリウムの濃度勾配にてFI~FIIIフラクションに分画した。FIをcGMP-PDEとして用いた。PDE阻害活性の測定は、 $0.4\mu\text{M}$  [ $^3\text{H}$ ] cGMPを用いて測定した。結果を下記表52に示す。

#### 【0455】

【表52】

供試化合物	cGMP-PDE阻害 活性IC50( $\mu\text{M}$ )	供試化合物	cGMP-PDE阻害 活性IC50( $\mu\text{M}$ )
実施例15の化合物	0.06	実施例62の化合物	0.04
実施例16の化合物	0.08	実施例63の化合物	0.04
実施例17の化合物	0.08	実施例65の化合物	0.04
実施例20の化合物	0.02	実施例66の化合物	0.01
実施例23の化合物	0.04	実施例67の化合物	0.01
実施例25の化合物	<0.01	実施例68の化合物	0.1
実施例26の化合物	0.2	実施例69の化合物	<0.01
実施例27の化合物	0.2	実施例70の化合物	0.03
実施例31の化合物	<0.1	実施例71の化合物	0.02
実施例32の化合物	0.01	実施例72の化合物	0.03
実施例33の化合物	0.06	実施例73の化合物	<0.1
実施例35の化合物	<0.01	実施例74の化合物	<0.1
実施例36の化合物	<0.01	実施例75の化合物	0.09
実施例37の化合物	<0.1	実施例76の化合物	0.1
実施例38の化合物	0.1	実施例77の化合物	0.07
実施例39の化合物	<0.1	実施例78の化合物	0.04
実施例41の化合物	0.01	実施例79の化合物	0.02
実施例46の化合物	0.2	実施例81の化合物	0.03
実施例47の化合物	0.08	実施例83の化合物	0.03
実施例49の化合物	0.07	実施例84の化合物	0.04
実施例56の化合物	0.1	実施例86の化合物	0.1
実施例60の化合物	0.08	実施例88の化合物	0.03
実施例61の化合物	0.06		

【0456】(2)ラットA10細胞増殖抑制作用の測定  
 N.Morisaki (Atherosclerosis, 71巻, (1988)165-171頁)  
 の方法を改変して行った。即ち、ラットA10細胞(大日  
 本製薬より購入)を24穴イムノプレートに10000  
 /ウェルでまき、10%FBS(ウシ胎仔血清)で2日  
 間培養後、制止期に導入するために無血清培養液にて更  
 に2日間培養した。その後、1%FBSによる増殖刺激  
 と同時に供試化合物及び $[^3\text{H}]$ -チミジン $0.5\mu\text{Ci}$   
 /ウェルを添加し、24時間後の $^3\text{H}$ -チミジン取込  
 量を測定し、DNA合成量の指標とした。結果を下記表  
 53に示す。

【0457】

【表53】

供試化合物	A10細胞増殖抑制 IC50 ( $\mu\text{m}$ )
実施例22の化合物	0.7
実施例28の化合物	0.8
実施例29の化合物	0.9
実施例30の化合物	0.6
実施例32の化合物	0.77
実施例33の化合物	0.5
実施例35の化合物	0.8
実施例37の化合物	0.9
実施例39の化合物	0.9
実施例41の化合物	0.43
実施例44の化合物	0.7
実施例46の化合物	0.7
実施例49の化合物	0.6
実施例60の化合物	0.78
実施例61の化合物	0.42
実施例63の化合物	0.76
実施例65の化合物	0.85
実施例66の化合物	0.24
実施例67の化合物	0.8
実施例70の化合物	0.38
実施例71の化合物	0.35
実施例81の化合物	0.6
実施例83の化合物	0.51
実施例84の化合物	0.34
実施例85の化合物	0.8

フロントページの続き

(51)Int.Cl.<sup>6</sup>

A61K 31/415

識別記号

ABU

ACD

ACV

ADA

FI

A61K 31/415

ABU

ACD

ACV

ADA

	ADP
	ADS
31/42	
31/495	ABX
31/54	ABS
C O 7 D 403/12	2 0 7
	2 3 3
405/06	2 3 5
409/06	2 3 5
413/12	2 3 5
// C O 7 D 235/24	

(72)発明者 永谷 武司  
福岡県久留米市津福本町2234番地の1

	ADP
	ADS
31/42	
31/495	ABX
31/54	ABS
C O 7 D 403/12	2 0 7
	2 3 3
405/06	2 3 5
409/06	2 3 5
413/12	2 3 5
235/24	

(72)発明者 湯川 浩孝  
徳島県鳴門市撫養町立岩字六枚52番地  
(72)発明者 古賀 信幸  
徳島県徳島市南蔵本町1丁目16番地の7